

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO

ESCUELA DE POSGRADO

**UNIDAD DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD**



**FACTORES ASOCIADOS A LA COLONIZACIÓN DE STAPHYLOCOCCUS
AUREUS METICILINO RESISTENTE EN FOSAS NASALES EN
ESTUDIANTES DEL PROGRAMA DE MICROBIOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA –
AYACUCHO, 2019**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADEMICO DE DOCTOR
EN SALUD PÚBLICA**

AUTOR:

NILDA AUREA APAYCO ESPINOZA

CALLAO – 2020

PERU

HOJA DE REFERENCIA DEL JURADO

MIEMBROS DEL JURADO:

- DRA. MERY JUANA ABASTOS ABARCA PRESIDENTA
- DR. LUCIO ARNULFO FERRER PEÑARANDA SECRETARIO
- DRA. ANA LUCY SICCHA MACASSI MIEMBRO
- DRA. ANA ELVIRA LÓPEZ DE GÓMEZ MIEMBRO

ASESORA: DRA. NOEMI ZUTA ARRIOLA

Nº de Libro: 01

Nº de Acta: 21-2020

Fecha de Aprobación de tesis: 24 de Agosto del 2020

Resolución de Comité Directivo de la Unidad de Posgrado N° 121-2020-CDUPG-FCS de fecha 29 de Julio del 2020, donde se designa Jurado Examinador de tesis para obtener el grado académico de doctor

DEDICATORIA

A Dios porque me dio la vida a través de unos padres maravillosos Celestino e Isabel, A mi esposo Amilcar compañero de la vida quien con su alma de emprendedor motiva mi superación, a mis hijos A. Abraham, Jim y Ania motivo de inspiración y fortaleza, a los estudiantes de mi alma mater que son motivo de mi capacitación permanente y a todas las personas de mi entorno que alegran mi existencia.

Nilda Aurea

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga por haberme formado como profesional, acogerme como docente y permitir mi capacitación con el apoyo de sus docentes y equipos para el logro del desarrollo de la presente tesis.

A la universidad Nacional del Callao por realizar la labor de capacitación adecuada con sus docentes del Post grado, quienes nos motivaron e hicieron posible el logro del grado de Doctor en Salud Pública.

Al colegio de enfermeros de Ayacucho por hacer posible que se diera el convenio de la realización del presente doctorado y a todos los profesionales que colaboraron.

A la Dra. Noemi Zuta Arriola, asesora del presente trabajo de investigación, quien con su vasta experiencia en trabajos similares realizó un adecuado asesoramiento.

Al Dr. Martín Tenorio Bautista, Director de la Escuela de Formación Profesional de Biología de San Cristóbal de Huamanga, quien brindo la autorización respectiva para la ejecución de la investigación con la finalidad de obtener datos que permitan adoptar medidas adecuadas de bioseguridad. Un sincero agradecimiento también a los estudiantes del Programa de Microbiología que participaron en el presente estudio.

A los profesionales de biología que se desempeñan en diferentes sectores y que participaron como jueces en la validación del instrumento.

Un agradecimiento especial a Dr. Serapio Romero Gavilán por su orientación profesional e incondicional para el desarrollo del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE

Págs.:

TABLAS DE CONTENIDO	9
ÍNDICE DE GRÁFICOS	10
ÍNDICE DE FIGURAS DE CONTENIDO	11
RESUMEN	12
ABSTRAC	13
RESUMO	14
INTRODUCCIÓN	15
CAPÍTULO I	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
1.1 Descripción de la realidad problemática	17
1.2 Formulación del problema	21
1.2.1 Problema General	21
1.2.2 Problemas específicos	21
1.3 Objetivos de la investigación	21
1.3.1 Objetivo general	21
1.3.2 Objetivos específicos	21
1.4 Limitaciones de la investigación	22
Teórica	22
Temporal	22
Espacial	23
CAPÍTULO II	24
MARCO TEÓRICO	24
2.1 Antecedentes	24
A nivel internacional	24
A nivel nacional	29
2.2 Bases teóricas	31
2.2.1 La resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos	31
2.2.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	332
2.2.3 Importancia clínica de <i>Staphylococcus aureus</i>	33
2.2.4 Colonización nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>	354

2.2.5 Genoma de <i>Staphylococcus aureus</i>	35
2.2.6 <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (SARM)	366
2.2.7 Mecanismos de resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> a la meticilina	377
2.2.8 Manifestaciones clínicas en los SARM	38
2.2.9 Mecanismo de acción de los antibióticos β -lactámicos	37
2.2.10 Caracterización epidemiológica de los aislamientos de SARM	38
2.2.11 Situación epidemiológica en el Perú	40
2.3 Bases conceptuales	41
2.3.1 Factor ambiental asociado a <i>Staphylococcus aureus</i>	42
2.3.2 Factor terapéutico	42
2.3.3 Factor clínico	45
2.4 Definición de términos básicos	46
CAPÍTULO III	49
HIPÓTESIS Y VARIABLES	49
3.1 Hipótesis General Y Específica	49
Hipótesis general	49
Hipótesis específicos	49
3.2 Definición conceptual de variables	49
3.3 Operacionalización de variables	50
CAPÍTULO IV	52
DISEÑO METODOLÓGICO	53
4.1 Tipo y diseño de la investigación	53
4.2 Método de investigación	54
4.3 Población y muestra	54
4.4 Lugar de estudio	55
4.5. Técnicas e instrumentos para la recolección de la información	55
Técnica: entrevista	55
Instrumento: cuestionario	56
Prueba piloto	57
Estudio microbiológico	57
Toma de muestra nasal	58
Siembra en agar manitol salado	58
Tinción de Gram	58
Pruebas bioquímicas de orientación	59

Prueba de sensibilidad antibiótica	59
4.6. Análisis y procesamiento de datos	62
CAPÍTULO V	63
RESULTADOS	63
5.1 Resultados descriptivos	63
5.2 Resultados inferenciales	68
CAPÍTULO VI	71
DISCUSIONES	71
6.1 Contrastación y demostración de la hipótesis con los resultados	71
6.2 Contrastación de los resultados con otros estudios similares	75
6.3 Responsabilidad Ética de acuerdo a los reglamentos Vigentes	77
CONCLUSIONES	78
RECOMENDACIONES	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXOS	89
ANEXO 1: Matriz de consistencia	90
ANEXO 2: Instrumentos validados	92
ANEXO 3: Consentimiento informado	96
ANEXO 4: Resultados de laboratorio	97
ANEXO 5: Toma de muestra en el laboratorio de microbiología de la UNSCH	98
ANEXO 6: Fermentación del manitol en el agar manitol salado	99
ANEXO 7: Observación microscópica	100
ANEXO 8: Prueba de la catalasa	101
ANEXO 9: Prueba de la coagulasa	101
ANEXO 10: Prueba de sensibilidad antibiótica (método de Kirby Bauer)	102
ANEXO 11: Formación de los halos de inhibición	104
ANEXO 12: Susceptibilidad antibiótica de <i>Staphylococcus aureus</i> aislados en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología	104
ANEXO 13: Base de datos de los factores asociados a la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> en fosas nasales en los estudiantes del Programa de Microbiología	105

TABLAS DE CONTENIDO

	Págs.:
Tabla 1	Lugares de colonización por el <i>Staphylococcus aureus</i> 35
Tabla 2	Medidas empleadas para el control de SARM 40
Tabla 3	Colonización simultánea de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA) y del <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina (VRE) en una unidad de cuidados intensivos e intermedios. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú 2006-2014. 42
Tabla 4	Antibióticos y diámetros críticos para <i>Staphylococcus spp</i> 62
Tabla 5	Frecuencia de colonización nasal con <i>Staphylococcus aureus</i> en estudiantes del Programa de Microbiología que acuden a un establecimiento de salud. 65
Tabla 6	Frecuencia de colonización nasal con <i>Staphylococcus aureus</i> y su consumo de antibióticos en estudiantes del Programa de Microbiología. 66
Tabla 7	Factor ambiental asociado con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del programa de microbiología. 68
Tabla 8	Factor Terapéutico asociado con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología. 69
Tabla 9	Factor clínico asociado a la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del programa de microbiología. 70

ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1 Frecuencia de colonización con <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.	63
Gráfico 2 Frecuencia de colonización nasal con <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente y su consumo de antibióticos con prescripción médica en los estudiantes del Programa de Microbiología.	66
Gráfico 3 Frecuencia de la sensibilidad antibiótica de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en estudiantes del Programa de Microbiología.	67

ÍNDICE DE FIGURAS DE CONTENIDO

	Pág.
Figura 1 Fórmula de Kuder-Richardson.	57
Figura 2 Direcciones en el sembrado del inóculo sobre el área aislada del agar.	61

RESUMEN

La colonización nasal con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es un predictor de mayor significancia de enfermedad masiva, siendo considerada como un problema de salud pública. La tesis “**Factores asociados a la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología**” tiene relevancia por cuanto existe condiciones que puedan hacer resistente a los microorganismos y ser diseminados. Esta investigación tuvo como objetivo determinar la asociación de los factores ambiental, terapéutico y clínico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología. Se utilizó el estudio descriptivo-correlacional. La muestra estuvo conformada por 97 estudiantes, se empleó el muestreo estratificado simple. El método utilizado fue la triangulación de dos técnicas la observación y la encuesta, con la encuesta se determinaron las variables: factor ambiental, factor terapéutico, factor clínico y la observación a través de las técnicas microbiológicas se procedieron a realizar el aislamiento de *Staphylococcus aureus* utilizando pruebas bioquímicas de orientación. Para la prueba de resistencia antibiótica se emplearon discos de cefoxitina por el método de Kirby Bauer. Los datos obtenidos a través de los cuestionarios fueron procesados con el programa Excel y SPSS. Los resultados indican que, la frecuencia de colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente fue de 5.2 %; Los factores asociados con la colonización por MRSA fueron tener una lesión cutánea (Odds ratio, 11.600; intervalo de confianza al 95%, 1,565 a 86,006; *p*-valor = 0.004) y tener problema nasal (Odds ratio 8,095; intervalo de confianza del 95%, 1,154 a 56, 792; *p*-valor = 0.015). Luego de realizar el contraste de hipótesis, se concluye que existe asociación entre el factor clínico con la colonización de SARM en estudiantes del Programa de Microbiología.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, factores asociado.

ABSTRAC

Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is a more significant predictor of massive disease, being considered a public health problem. The thesis "Factors associated with the colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nostrils in students of the Microbiology Program" is relevant because there are conditions that can make it resistant to microorganisms and be disseminated. This research aimed to determine the association of environmental, therapeutic and clinical factors with the colonization of resistant methicillin *Staphylococcus aureus* in nostrils in students of the Microbiology Program. The descriptive-correlational study was used. The sample was made up of 97 students, simple stratified sampling was used. The method used was the triangulation of two techniques: observation and survey, with the survey the variables were determined: environmental factor, therapeutic factor, clinical factor, and observation through microbiological techniques. Isolation of *Staphylococcus aureus* was carried out using biochemical orientation tests. cefoxitin disks were used for the antibiotic resistance test by the Kirby Bauer method. The data obtained through the questionnaires were processed with the Excel and SPSS programs. The results indicate that the colonization frequency of resistant methicillin *Staphylococcus aureus* was 5.2%; Factors associated with MRSA colonization were having a skin lesion (odds ratio, 11,600; 95% confidence interval, 1,565 to 86,006; p-value = 0.004) and having a nasal problem (odds ratio 8,095; 95% confidence interval 1,154 to 56, 792; p-value = 0.015). After testing the hypotheses, it is concluded that there is an association between the clinical factor and the colonization of MRSA in students of the Microbiology Program.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, associated factors.

RESUMO

A colonização nasal com *Staphylococcus aureus* resistente à metilina é um preditor mais significativo de doença maciça, sendo considerada um problema de saúde pública. A tese "Fatores associados à colonização do *Staphylococcus aureus* resistente à metilina nas narinas em estudantes do Programa de Microbiologia" é relevante, pois existem condições que podem torná-lo resistente a microrganismos e ser disseminadas. Esta pesquisa teve como objetivo determinar a associação de fatores ambientais, terapêuticos e clínicos com a colonização de metilina resistente *Staphylococcus aureus* nas narinas em estudantes do Programa de Microbiologia. O estudo descritivo-correlacional foi utilizado. A amostra foi composta por 97 estudantes, sendo utilizada amostragem estratificada simples. O método utilizado foi a triangulação de duas técnicas: observação e levantamento, com o levantamento das variáveis determinadas: fator ambiental, fator terapêutico, fator clínico e observação por técnicas microbiológicas. O isolamento do *Staphylococcus aureus* foi realizado utilizando testes de orientação bioquímica. Discos de cefoxitina foram utilizados para o teste de resistência a antibióticos pelo método Kirby Bauer. Os dados obtidos através dos questionários foram processados com os programas Excel e SPSS. Os resultados indicam que a frequência de colonização da metilina resistente *Staphylococcus aureus* foi de 5,2%; Os fatores associados à colonização por MRSA estavam apresentando lesão cutânea (odds ratio, 11.600; intervalo de confiança de 95%, 1.565 a 86.006; p-valor = 0,004) e com problema nasal (odds ratio 8.095; intervalo de confiança de 95%, 1.154 a 56, 792; p-valor = 0,015). Após testar as hipóteses, conclui-se que existe uma associação entre o fator clínico e a colonização do MRSA em estudantes do Programa de Microbiologia.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, fatores associados.

INTRODUCCIÓN

La colonización de *Staphylococcus aureus* habitualmente se da en el epitelio escamoso húmedo en el tabique adyacente al orificio nasal (1). *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es el resultado de décadas de consumo generalmente innecesario de antibióticos. La OMS menciona que la presencia infecciones producidos por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente actúa como un factor de muerte en pacientes, presentándose la probabilidad en un 64% más en relación a los pacientes que no presentan SARM. Así mismo indica que *S. aureus* produce infecciones en la comunidad y centros sanitarios, siendo estos resistentes a los fármacos de primera línea. (2); por otro lado el MINSA realiza la vigilancia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de origen hospitalario desde el año 2012, reportando en pacientes hospitalizados en un 84% de resistencia a la oxacilina (3).

Dentro de las 10 principales amenazas a la salud en el 2019 esta considera en el número cinco la resistencia antimicrobiana (4) . Los estudiantes del Programa de Microbiología por la naturaleza de su plan curricular realizan sus prácticas pre profesionales en los establecimientos de salud. En un estudio se muestra que los estudiantes de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga el 96,1% de diversas Escuelas de Formación Profesional se auto medican (5). Siendo uno de los factores para la resistencia de los microorganismos.

El presente trabajo de investigación titulado “**Factores asociados a la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Ayacucho, 2019**”, tiene por finalidad conocer la situación de la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes, los resultados servirán para realizar futuros trabajos en otras Escuelas Profesionales orientadas al sector salud e identificar portadores nasales asintomáticos de SARM considerados como riesgo para infecciones nosocomiales y comunitarios así mismo gestionar como estrategia el diagnóstico de SARM en el laboratorio de la Oficina General de

Bienestar Universitario de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga antes que el estudiante acuda a un establecimiento de salud como parte de su formación académica.

El presente informe final de investigación consta de siete apartados; **I**: planteamiento del problema, que incluye la determinación del problema, formulación del problema, objetivos y limitantes de la investigación **II**: incluye el marco teórico, antecedentes, base teórica, base conceptual y la definición de términos, **III**: considera hipótesis y variables, así como la operacionalización de variables, **IV**: Diseño metodológico tipo y diseño de la investigación método de la investigación, población y muestra, lugar de estudio, técnicas e instrumentos de recolección de información y análisis y procesamiento de datos; **V**: Resultados descriptivos e inferenciales **VI**: Discusión de resultados, conclusiones, recomendaciones y referencias bibliográficas, asimismo, contiene un apartado de anexos.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

Staphylococcus aureus meticilino resistente (MRSA) son cepas de bacterias resistentes a casi todos los antibióticos β -láctamicos, siendo la meticilina un tipo de penicilina. El personal de salud por la actividad que realizan y el uso de antibióticos en los hospitales podrían ser portadores de bacterias resistentes a antibióticos. Si una persona es infectada en un centro de salud, las bacterias suelen ser resistentes a varios tipos de antibióticos. Las cepas de SARM son frecuentes cuando la infección se contrae en un centro de salud (denominadas infecciones contraídas en el hospital). Algunas cepas de SARM causan infecciones que se contraen fuera de un centro de salud (denominadas infecciones contraídas en la comunidad). Las bacterias de SARM pueden ser trasladados por portadores a través de la nariz, manos y otras partes del cuerpo. El portador al tener la bacteria puede no presentar ningún síntoma salvo en algunas ocasiones podría provocarle una infección (6).

Los estudiantes del Programa de Microbiología, se rigen con el Currículo 2004 reajustado de la Escuela Profesional de Biología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, donde estipula la realización de prácticas pre profesionales con una duración de cuatro meses calendarios, además en los curso de hematología y banco de sangre según los sílabos el estudiante debe asistir a los laboratorios de los diferentes centros de salud (7). Siendo una de los factores para la colonización nasal del SARM permanecer en un establecimiento de salud.

Las infecciones de *Staphylococcus aureus* tiene gran capacidad para colonizar la piel y las mucosas de los seres humanos; es así que varios estudios evidencian el papel de dicha colonización en la patogénesis y la

epidemiología de las infecciones causadas por *S. aureus*. También se ha demostrado que los portadores nasales constituyen una fuente importante de propagación de la bacteria; una amplia proporción de las infecciones estafilocócicas invasivas asociadas al cuidado de la salud son de origen endógeno, y la colonización por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina, aún mal entendida, origina mayores complicaciones. La importancia de la colonización se ha definido con más profundidad en ambientes hospitalarios, pero recientemente se han hecho estudios en la comunidad con resultados contradictorios sobre la relación colonización-infección (8).

A nivel mundial la lista para intentar asesorar y fomentar la investigación y avance (I+D) de nuevos antibióticos, como parte de las ocupaciones de la OMS para batallar el creciente inconveniente mundial de la resistencia a los antimicrobianos en esta situación *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina está considerado en una Prioridad 2 con un nivel elevada solo por debajo del nivel crítico de las prioridad 1 (9).

A finales de los 90s se describieron los primeros casos de MRSA en personas sin mayor contacto con los servicios de salud, lo cual se empezó a llamarse MRSA-asociado a la comunidad (MRSAcom). Desde esa época, esta ha sido una condición emergente en el mundo, aunque en el Perú solo se han reportado pocos casos (10).

Así mismo la OMS manifiesta sobre la resistencia a los medicamentos de primera línea para la cura de las infecciones por *Staphylococcus aureus* (causa recurrente de infecciones graves en los centros sanitarios y en la comunidad) es generalizado (2).

SARM es el producto de décadas de consumo por lo general insignificante de antibióticos. A lo largo de los años, se han recetado antibióticos para resfríos, gripes y otras infecciones virales que no respondían a estos medicamentos. Inclusive cuando los antibióticos se gestionan de forma

correcta, contribuyen a incrementar las bacterias resistentes a los medicamentos porque no destruyen todos los agentes microbianos. Las bacterias viven una época de evolución ligera por lo cual los agentes microbianos que sobreviven al régimen con un antibiótico próximamente aprenden a soportar a otros. En el hospital en la situación de la gente infectadas o colonizadas con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, por lo general se toman prudencias similares con el contacto para evadir la propagación del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Es viable que los visitantes y los trabajadores de servicios de salud que atienden a la gente en aislamiento deban utilizar prendas protectoras y cumplir métodos estrictos de higiene de las manos. Así mismo las superficies infectadas y la vestimenta para lavar deben desinfectarse de manera apropiada. La infección de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) todavía es una preocupación en los hospitales, donde pueden agredir a los más vulnerables: ancianos y personas con sistemas inmunitarios debilitados (11).

Según el programa de las naciones unidas para el desarrollo menciona que, un número creciente de infecciones no tienen la posibilidad de ser tratadas gracias a la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Se cree que 214.000 bebés mueren todos los años por sepsis ocasionadas por bacterias resistentes a los antibióticos. A la vez la carencia de antibióticos efectivos amenaza la medicina elemental y avanzada. El impacto adverso además se prolonga muchísimo más allá de la salud, con serias implicaciones en la reducción de la pobreza y la desigualdad, el confort animal, el medio ambiente, la nutrición y la seguridad. El banco mundial cree que 28 millones de individuos tendrían la posibilidad de ser impulsadas a la pobreza extrema todos los años para 2050, con un valor general para la economía global de US\$1 billón por año. Como tal, debe verse como un inconveniente de desarrollo la resistencia a los antimicrobianos (12).

Dentro de las 10 principales amenazas a la salud en el 2019 esta considerara en el número cinco la resistencia antimicrobiana, que está

impulsada por la utilización elevada de antibióticos en las personas, pero además en los animales, fundamentalmente en esos que se usan para la producción de comestibles, de esta forma como en el medioambiente. La OMS está haciendo un trabajo con estos sectores para llevar a cabo un plan de acción global para emprender la resistencia a los antimicrobianos aumentando la conciencia y el saber, reduciendo infecciones y fomentando la utilización sensata de los antimicrobianos (4).

Huamán C. y Pérez M. (5) en el trabajo de investigación en los estudiantes de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga encontró que el 96,1% de diversas Escuelas de Formación Profesional se auto medican, los tipo de medicamento más utilizado son los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos y antiácidos; siendo una de los factores importantes para la resistencia a antibióticos de los microorganismos.

Con este estudio se pretende mostrar la situación de la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología, los resultados servirán para realizar futuros trabajos en otras escuelas orientadas al sector salud y gestionar como estrategia el diagnóstico de SARM y su tratamiento médico en la Oficina General de Bienestar Universitario de la universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga antes y después de realizar las prácticas pre profesionales para garantizar un adecuado servicio así evitar ser portadores de la colonización del SARM y diseminar la bacteria a los pacientes y la comunidad.

A nivel local, no existen trabajos relacionados por lo que el presente estudio sería un aporte importante dentro de la vigilancia epidemiológica de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema General

¿Existirá asociación entre los factores ambiental, terapéutico y clínico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho 2019?

1.2.2 Problemas específicos

1. ¿Existirá asociación entre el factor ambiental con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de microbiología?
2. ¿Existirá asociación entre el factor terapéutico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología?
3. ¿Existirá asociación entre el factor clínico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre los factores ambiental, terapéutico y clínico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho 2019.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Determinar la asociación entre el factor ambiental con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de microbiología.

2. Determinar la asociación entre el factor terapéutico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

3. Determinar la asociación entre el factor clínico con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales los estudiantes del Programa de Microbiología.

1.4 Limitaciones de la investigación

Teórica

A nivel teórico se revisó la teoría de la OMS en el que sostiene que *Staphylococcus aureus* causa recurrentemente infecciones graves en los centros sanitarios, en la red social y calcula que los pacientes con infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina tienen una posibilidad de fallecer en un 64% más considerable que en los pacientes con infecciones no resistentes (2). Así como la teoría sobre los nuevos tratamientos no serán suficientes por sí solos para combatir la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos (13).

Finalmente boletines del MINSA basados en el Archivo técnico: lineamientos para la supervisión, prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de salud informa sobre la vigilancia de resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario desde el año 2012 del INS, donde exhibe que el porcentaje de resistencia de *Staphylococcus aureus* a la oxacilina (MRSA) es de 84% en pacientes hospitalizados (3).

Temporal

La tesis fue abordada desde el mes de marzo a diciembre del año 2019.

Espacial

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Microbiología perteneciente a la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

A nivel internacional

SANTOS HD. (2009) en su investigación titulada “Colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) y sus factores asociados, en pacientes clínicos admitidos en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre” en Brasil, cuyo objetivo fue cuantificar la prevalencia de pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ingresado en un hospital universitario terciario y evaluar aspectos asociados con la transmisión bacteriana. Método: estudio de cohorte prospectivo, con pacientes clínicos ingresados en el hospital seleccionados al azar al ingreso. Se entrevistó a los pacientes al ingreso y cada semana, recogiendo hisopos nasales para identificar la colonización por MRSA. Se investigaron los factores de riesgo asociados con la presencia de colonización al ingreso y su adquisición durante la hospitalización. Resultados: Se seleccionaron 301 adultos y 189 pacientes pediátricos. La prevalencia de MRSA al ingreso fue de 5.3% (IC 95%: 3.1% a 8.5%) en la población adulta, y 1.6% (IC95%: 0.3% a 4.6%) entre los niños. El análisis multivariado identificó los siguientes factores de riesgo asociados con la colonización en adultos al ingreso: edad mayor de 60 años (PR = 2.9, IC 95%: 1.1 a 7.6) y hospitalización en el año anterior (PR = 5.4, IC 95%: 1.3 a 23.4). El análisis de incidencia se realizó en 285 pacientes que no eran portadores de MRSA al ingreso y que tenían una segunda muestra recolectada. Entre estos, el 9.5% (IC95%: 8.1 a 11.1) adquirieron la colonización o infección durante la hospitalización. El riesgo de adquisición aumentó a medida que aumentó el tiempo de hospitalización, siendo estadísticamente significativo. La reducción de

la carga de trabajo es más rentable cuando se implementa para evitar la transición de un estado endémico bajo a uno alto. Conclusiones: la identificación de portadores nasales de MRSA podría ayudar a reducir la presión de colonización dentro del hospital y reducir la alta tasa de adquisición en estos pacientes. (14)

BARRIOS M. (2012) en su investigación de tesis sobre Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por "*Staphylococcus aureus*" adquirido en la comunidad en pediatría. Madrid, con Objetivo: Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por *S. aureus* en la población pediátrica atendida en un Servicio de Urgencias de un hospital terciario. Se realizó un estudio prospectivo de las infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* que se presentaron entre enero y diciembre de 2007 en el Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital 12 de octubre. Durante este periodo se recogieron muestras para cultivo de bacterias de los niños que acudían a la urgencia con lesiones en piel y/o tejidos blandos, y se incluyeron en el estudio los que tenían al menos un cultivo positivo para *S. aureus*. Posteriormente se amplió el estudio de forma prospectiva a todas las infecciones producidas por *S. aureus* en el Servicio de Urgencias Pediátricas del mismo hospital durante los años 2008 y 2009. Se completaron de forma retrospectiva los datos del 2007 para incluir las infecciones invasivas producidas por *S. aureus* ese año. Conclusión. La prevalencia de infecciones por *S. aureus* resistente a metilina en los niños atendidos en urgencias fue del 10,4 %. El 71% de la infección por SARM fueron asociadas a la comunidad. Se confirma la presencia de SARM-AC como patógeno fuera del ámbito hospitalario, con una prevalencia del 9,5%. La presencia de factores de riesgo de infección asociada al hospital no determinó diferencias en las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad. Se detectó una alta frecuencia de aislamientos de *S. aureus* resistente

a meticilina (31%) en los niños de familia ecuatoriana. El 26% de las infecciones por *S. aureus* de inicio en la comunidad fueron producidas por cepas portadoras de los genes que codifican la LPV. La presencia de estos genes fue significativamente más frecuente en los aislados SARM (66%), pero se destaca que un 21% de las cepas sensibles a meticilina eran también portadoras de esta toxina. Los niños de familia extranjera tienen con mayor frecuencia infecciones por cepas LPV (+), pero se necesitan más estudios para aclarar este hecho. En las infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *S. aureus*, la presencia de la Leucocidina de Pantón-Valentine determina mayor formación de abscesos, independientemente de la resistencia a meticilina. No se han encontrado diferencias en la gravedad de las infecciones asociadas a la comunidad producidas por SARM y SASM. No se recomienda cambiar el tratamiento antibiótico empírico de las infecciones de piel y tejidos blandos, excepto en niños de familias ecuatorianas del área sur de Madrid, en quienes se podría valorar cubrir de forma empírica las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina con antibióticos como el trimetoprim-sulfametoxazol (15).

RUIZ DE GOPEGUI E. (2015) en su tesis “Epidemiología molecular y resistencia a los antimicrobianos en Centros Sanitarios de Mallorca durante los últimos 15 años (1999-2013)”; con el objetivo de estudiar la prevalencia de la colonización por SARM en exudados nasales y de ulcera de los resistentes en el mayor Centro Geriátrico de Mallorca. Especificaron los factores de riesgo de esta colonización y estimaron su evolución temporal. Metodología: Se documentaron todos los pacientes con SARM detectado en muestras clínicas en cuatro períodos de estudio. En el estudio de prevalencia de SARM en geriátricos, se analizaron muestras de exudado nasal y de ulcera durante los meses de octubre y noviembre de 2005. Para determinar los factores de riesgo de colonización, llenándose un formulario estandarizado con los datos clínicos de cada participante. Se realizó

el seguimiento clínico y de la colonización a los 8, 12 y 18 meses, tanto en los pacientes colonizados por SARM (casos), y en un grupo de residentes no colonizados (controles). Resultados y conclusiones: En 2008, un 7% de las cepas de SARM del hospital de referencia resultaron ser productoras de LPV. La prevalencia de SARM en exudados nasales de los residentes en geriátricos fue del 8%, parcialmente baja y generalmente transitoria. Los factores de riesgo asociados con la colonización fueron el ingreso hospitalario previo, la enfermedad vascular, la diabetes, la presencia de úlceras de decúbito y el tratamiento antibiótico previo. La gran mayoría de residentes colonizados no desarrollaron una infección subsiguiente por SARM (16).

MORENO A. (2017) En su tesis titulado “Factores asociados a la selección clonal de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y quinolonas”. España. La resistencia a β -lactámicos, conocida como *S. aureus* meticilina resistente (SARM), limita las opciones terapéuticas. En esta línea, las fluoroquinolonas son una alternativa terapéutica. En el Área Sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra se ha identificado un incremento en la prevalencia de *S. aureus* resistente únicamente a meticilina y fluoroquinolonas, denominados en este trabajo como SARM (OX-LEV)-R.

A lo largo del periodo de estudio se ha incrementado la resistencia a quinolonas desde un 3,0% en el año 2006, 14,9% en el año 2009 hasta el 24,0% en el año 2011.

En base a lo expuesto, se decidió caracterizar los aislados SARM (OX)-R y (OXLEV)-R con el objetivo de identificar determinados factores que favorecieran la selección clonal.

En total se caracterizaron 192 SARM aislados entre los años 2009 y 2011. Se analizaron las características de la población, el tipo de muestra en que se aisló SARM, el lugar de adquisición de la infección

hospitalaria, comunitaria o asociada a animales domésticos. Se ensayaron cultivos en competencia mediante crecimientos mixtos. Los aislados procedían en su mayoría de infecciones de piel y partes blandas (71,7%), seguidas de las bacteriemias (6,6%). El 31, 3% de los SARM procedían del medio comunitarios (17).

SOSA R. (2017) en su trabajo de investigación titulado “Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina CC398 en un área con una alta densidad de granjas de cerdos”. Barcelona, cuyo objetivo fue conocer la prevalencia de SARM ST398 (línea genética asociado con el ganado) en trabajadores de granjas de cerdos. La exposición del ser humano a la ganadería constituye un factor de riesgo para la colonización del SARM CC398 (nueva variante de MRSA que ha surgido de animales cerdos ganado y aves de corral) y también para el desarrollo de una posible infección. La mayoría de infecciones producidas por SARM CC398 están relacionadas con infecciones de la piel y tejidos blandos. Para comprender la consideración de SARM CC398 en un sector con alta consistencia de granjas de cerdos como es la comarca de Osana se realizaron tres estudios en diferentes ciudades. El primero fue en criaderos de cerdos, en donde se visualizó una alta prevalencia de SARM CC398 en granjeros (58%) y en cerdos (46%). Se visualizó que los granjeros de cerdos que trabajan en criaderos con aproximadamente 1250 cerdos tienen más posibilidades de ser positivo para SARM CC398. En el segundo trabajo se analizaron 4 años (2012-2015), en donde se visualizó que la prevalencia de SARM-TetRR (*S. aureus* resistente a meticilina y tetraciclina), fundamentalmente del linaje CC398 en la comarca de Osana (Barcelona), en pacientes hospitalizados o relacionados con la asistencia sanitaria es elevada, representando más de 50% del total de SARM aislados. Por otro lado, se describen las propiedades clínicas de los pacientes en los que se han reconocido SARM TetRR siendo más adolescentes, con menos comorbilidad, menos entrada

hospitalaria, con una adquisición extra hospitalaria. En el tercer trabajo se analizaron seis residencias de ancianos y se visualizó que la prevalencia de invasión por SARM ST398 en residencias de ancianos en la Comarca de Osana representa el 15.6% del total de SARM. Las residencias son un reservorio popular de SARM y en la región estudiada además tendría la posibilidad de ser SARM ST398. Con estos tres trabajos se revela que el SARM CC398 es un linaje prevalente en la comarca de Osana y con una implicación clínica importante (18) .

A nivel nacional

DIEZ CA. 2015 en la investigación titulado “Frecuencia de *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente (SARM) de la Unidad de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo abril – diciembre 2015. Trujillo. Investigaciones relacionadas con *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente sostienen que dicho microorganismo es el causante de enfermedades de origen intrahospitalario; por este motivo el presente estudio, fue realizado con la finalidad de aislar, hallar la distribución y determinar su frecuencia en muestras obtenidas a partir de superficies, equipos e instrumentos procedentes de la unidad de neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo de abril a diciembre 2015, para ello se tomaron treinta nueve muestras usando hisopos y solución salina estériles, las cuales se inocularon en tubos conteniendo caldo tioglicolato y posteriormente cultivadas en agar sangre y manitol salado. La identificación se realizó haciendo uso de las pruebas de la catalasa, coagulasa y coloración Gram. Para la evaluación de resistencia a la metilina se realizó empleando el método de Kirby-Bauer empleando para ello discos de oxacilina. Los resultados mostraron que, de las 39 muestras analizadas, se obtuvieron siete aislamientos de *Staphyococcus aureus*, los cuales se encontraron distribuidas en todos los ambientes de la unidad de neonatología y de

las cuales se obtuvieron cinco aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (19).

GONZALES T, et al, 2017 en su tesis titulado “Portadores sanos de *Staphylococcus aureus* enterotoxigénico en manipuladores de alimentos de la Ciudad Universitaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos”. Lima, con el objetivo: Determinar la frecuencia de portadores sanos de *Staphylococcus aureus* enterotoxigénico en manipuladores de alimentos de la Ciudad Universitaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Materiales y métodos: Se planteó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Se han realizados hisopados nasales y enjuague de manos de 80 manipuladores de comestibles de la Ciudad Universitaria de la UNMSM. Los aislamientos de *S. aureus* se ejecutaron en los laboratorios del Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión”, Se determinó la resistencia antimicrobiana del *S. aureus* a determinados antibióticos usados en la labor clínica y se identificaron sus enterotoxinas por medio de Elisa y PCR común. Resultados: se analizaron 160 muestras (hisopado nasal y enjuague de manos) de 80 manipuladores de comestibles. Se aislaron 146 cepas de *Staphylococcus aureus* y 97.3% (142/146) resultaron *Staphylococcus* coagulasa negativo. El examen de sensibilidad antibiótica del *S. aureus* determino 100% de sensibilidad a eritromicina, clindamicina y meticilina. La resistencia a la penicilina fue del 100% y un 25% de resistencia al trimetropin/sulfametoxazol. Se identificaron por medio de ELISA las enterotoxinas A, E en una cepa aislada de una muestra de hisopado nasal 25% (1/4) Conclusiones: se concluye que la continuidad de portadores sanos de *S. aureus* enterotoxigénico en manipuladores de alimentos de la Ciudad Universitaria de la Universidad Nacional de San Marcos es baja (1.3%) en relación a otros estudios completados en Latinoamérica (20).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 La resistencia de los gérmenes a los antimicrobianos

Constituye un serio problema de salud en todo el orbe y un reto aún mayor para el futuro. Muchas investigaciones se han realizado desde los últimos 30 años del siglo pasado hasta nuestros días en todos los países, sobre todo para conocer los mecanismos y causas que hacen posible esta resistencia y la creación de nuevos productos farmacéuticos y naturales para hacerle frente. Pero el uso indiscriminado e irracional de estos fármacos por el hombre, constituye la principal causa de la gravedad de la situación que hoy se presenta (21).

2.2.2 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus es una especie que pertenece al género *Staphylococcus* y son importantes desde el punto de vista clínico siendo un patógeno importante en el ser humano. Casi todas las personas presentaran algún tipo de infección por *S. aureus* durante su vida, la cual fluctúa en gravedad desde una intoxicación alimentaria o infecciones cutáneas leves hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida. Los *Staphylococcus* son bacterias esféricas de casi 1 µm de diámetro dispuestas en racimo irregulares. También se observan cocos individuales, pares tétradas y cadenas en medios de cultivo líquido. Los cocos jóvenes son intensamente Gram positivos; al envejecer, muchas células se vuelven Gram negativas (22). La palabra deriva del griego (staphylé) cuya traducción corresponde a "racimo de uvas", y que fue propuesta por Ogston tras su identificación dos años más tarde, en 1884, el médico alemán Anton F.J. Rosenbach aisló dos cepas de estafilococos que nombró en base a la coloración pigmentada de las colonias como "*aureus*" y "*albus*"

(actualmente denominado *epidermidis*), del latín oro y blanco, respectivamente (23). El color dorado de *S. aureus* se debe a un pigmento, la estafiloxantina, que ayuda a resistir el ataque de agentes oxidantes, como los producidos por los neutrófilos (24).

La mayor parte son bacterias inmóviles, catalasa positiva, no forman esporas, suelen carecer de cápsula y son anaerobias facultativas (25). Los estafilococos son sensibles a las temperaturas elevadas, así como a los desinfectantes y antisépticos; sin embargo, pueden sobrevivir en las superficies secas hasta una semana (26). *Staphylococcus aureus* es un organismo tolerante a la sal y crece a una actividad de agua tan baja como 0,85 (contenido de sal de 25% p/p); el crecimiento óptimo se verifica a temperaturas de 35 y 40 °C, siendo sus límites aproximadamente en las temperaturas entre 7 y 48 °C. A 10 °C, la fase de latencia es prolongada (> 20 horas) y cuando comienza el crecimiento, este es muy lento (27).

La pared celular se compone por una gruesa cubierta de peptidoglicano. Hablamos de un polímero polisacárido conformado por cadenas con uniones de tipo β (1-4) no ramificadas, que tienen dentro subunidades alternantes de ácido N-acetil murámico y N-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de pentapéptidos se hallan conectadas al residuo de ácido murámico y tienen una unión cruzada por un puente pentaglicina fijado a la L-lisina de una cadena y la D-alanina de otra cadena, mientras la cadena de unión cruzada de pentaglicina aparenta ser específica de *S. aureus*. El otro componente mayor de la pared son los ácidos teicoicos que conforman cerca del 40% del peso de la pared. Estos ácidos son polímeros de glicerol o ribitol fosfato, azúcares y algunas ocasiones, D-alanina. Están unidos en forma covalente al peptidoglicano. Cuando están unidos a la membrana citoplasmática se les llama ácidos lipoteicoicos. *S. aureus* posee predominantemente ácidos de ribitol fosfato, mientras que en los estafilococos coagulasa negativos estos son de glicerol fosfato. La

pared celular de *S. aureus* posee una proteína característica llamada proteína A. Esta tiene la habilidad de unirse a la porción Fc de las moléculas de inmunoglobulina G (IgG), y por tanto funciona como factor de virulencia, ya que interfiere con la opsonización y la ingestión de los microorganismos por los PMN, activando el complemento y dando lugar a reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía. Esta proteína es inmunogénica y se hallan anticuerpos contra ella en sujetos con infecciones graves por *S. aureus* (28).

2.2.3 Importancia clínica de *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus permanece asociándose a altas tasas de morbilidad y mortalidad dentro de los hospitales, debido no solo a las comprometidas condiciones de salud de los internos, sino al incumplimiento de los lineamientos que previenen su transmisión y a la progresiva obtención de resistencia a los antimicrobianos que caracteriza a las cepas intranosocomiales. Del mismo modo, una destacable parte de los pacientes llega a sufrir de infecciones de lesiones, septicemias o neumonías, las cuales agravan su estado patológico inicial, complicando en mayor o menor medida su eventual rehabilitación, en relación de la peligrosidad de la dolencia que hace su hospitalización (29), este hecho pone a reflexión a todo el personal de salud incluyendo a los estudiantes del Programa de Microbiología a participar activamente en la prevención, detección y control del SARM.

2.2.4 Colonización nasal de *Staphylococcus aureus*

Cuando se aísla *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de una muestra clínica en ausencia de signos de infección se refiere a la colonización (30). Un aspecto importante de los *Staphylococcus aureus* y el establecimiento de una relación comensal con los seres

humanos, con la colonización asintomática de individuos, las fosas nasales son el lugar de colonización más frecuente, pero la orofaringe, las axilas, el perineo, la vagina, el tracto digestivo y la piel (principalmente si no están intactos) también son colonizados con frecuencia. La tabla N° 1 muestra la localización por los *Staphylococcus aureus* en humanos (31).

Tabla 1 Lugares de colonización por el *Staphylococcus aureus*

Lugar	Prevalencia de la colonización en %
Fosas nasales	27
Faringe	10-20
Cuello	10
Axilas	8
Antebrazo	20
Manos	27
Torax, piel	15
Abdomen, piel	15
Perineo	22
Vagina	5
tobillo	10

Fuente: Werthein et al, 2005 (30)

Que, 2012 citado por Ruiz De Gopegui (2015) señala que la infección suele comenzar con la colonización previa de *S. aureus*, principalmente en las fosas nasales. Una vez rota la barrera natural de la piel, las bacterias pueden diseminarse hacia sitios más profundos, bien por contigüidad o bien por vía hematógica. Las infecciones estafilocócicas suelen dividirse en tres grupos principales: lesiones superficiales (principalmente las infecciones de piel y partes blandas, como abscesos o forúnculos), las infecciones invasivas y las enfermedades causadas por toxinas. En presencia de un cuerpo

extraño (como una astilla, catéter, anastomosis, válvula o prótesis articular), se requiere una menor cantidad de estafilococos para producir enfermedad. Igualmente, los pacientes con alteraciones congénitas asociadas a defectos de la quimiotaxis, como el síndrome de Wiskott-Aldrich o la enfermedad granulomatosa crónica, son más susceptibles a las infecciones estafilocócicas (16).

2.2.5 Genoma de *Staphylococcus aureus*

La primera vez que se dispuso del genoma completo de *S. aureus* fue en 2001, concretamente de dos cepas SARM de origen hospitalario, N315 y Mu50, aislados en 1982 y 1997, respectivamente, (32) según nuevas técnicas, son numerosos los genomas completos del género *Staphylococcus* depositados en las bases de datos existente, destacando las bases públicas de datos EMBL Nucleotide Sequence Database (europea) y GenBank (americana). El genoma de *Staphylococcus aureus* tiene un tamaño aproximado de 2.8Mb y portaría aproximadamente 2800 genes (33).

En la evolución del genoma de *Staphylococcus* están implicados tanto las mutaciones puntuales, puesto que pueden generar modificaciones en la función o en la expresión génica, y también los elementos genéticos móviles (EGM) pueden contener genes de relevancia clínica, como los genes de virulencia, los genes de resistencia a los antimicrobianos y a los metales pesados, o los implicados en la adaptación al huésped (34).

2.2.6 *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM)

Fue un proceso continuo la resistencia antibiótica bacteriana que se inició con la resistencia a la penicilina de *S. aureus*. La introducción de las penicilinas resistentes a las penicilinasas en la década de 1960

llevó al desarrollo de resistencia a meticilina y la aparición de SARM (35).

La variabilidad de *S. aureus*, la ligera respuesta adaptativa frente a cambios del medio, y su continua adquisición de determinantes de resistencia antibiótica, hicieron de este un habitante recurrente del entorno hospitalario donde origina inconvenientes de multirresistencia, ocasionalmente destacables. Aunque el concepto resistencia a meticilina tiene dentro resistencia a derivados β -lactámicos, las cepas SARM muestran, generalmente, resistencia múltiple a numerosos grupos de antibióticos (36).

2.2.7 Mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina

Se han descrito, por lo menos, tres mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los β -lactámicos, en muchas oportunidades relacionados entre sí: producción de β -lactámicos, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP) modificadas o supernumerarias, popular como resistencia intrínseca a meticilina. Las penicilinas resistentes a la penicilinasa (oxacilina, meticilina, cloxacilina, etc) y las cefalosporinas, tienen una composición molecular que las asegura frente a la acción de la β -lactamasa. No obstante, el género *Staphylococcus* ha creado mecanismos más complicados de resistencia frente a este grupo de antimicrobianos.

El mecanismo de resistencia a meticilina de *S. aureus* se asocia generalmente a la síntesis de una reciente PBP (PBP2a ó PBP2') de 78 kDa con baja afinidad por la meticilina y el resto de los β -lactámicos. El concluyente genético de esta proteína es de naturaleza cromosómica (gen *mec*). Este gen tiene dentro loci diferentes, el *mecA*, que codificaría la PBP2a, y el *mecR* o gen regulador (37). Las cepas SARM con resistencia verdadera o intrínseca a meticilina adquieren los marcadores PBP2a y gen *mecA* (36).

2.2.8 Manifestaciones clínicas de los SARM

Desde el criterio clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por *S. aureus* sensibles a la meticilina y, por consiguiente, las cepas resistentes tienen la misma aptitud patogénica para colonizar y provocar infección. Las infecciones frecuentes son las que afectan al tejido cutáneo y subcutáneo (lesiones supuradas o abscesificadas), las infecciones de herida quirúrgica, bacteriemias, neumonías, osteomielitis, artritis y la infección asociada al catéter extravascular o sondaje urinario. Entre las adversidades probablemente graves de la bacteriemia estafilocócica están el shock séptico y las infecciones metastásicas graves, como la endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, meningitis, artritis, osteomielitis, neumonía y abscesos. La multirresistencia en SARM es además un aspecto clave de trascendencia clínico-terapéutica y sobre los gastos sanitarios, por la necesidad de tratamientos antibióticos parenterales que prolongan la estancia media de los pacientes afectados (36).

2.2.9. Mecanismo de acción de los antibióticos β -lactámicos

La familia de los antibióticos β -lactámicos combina dos mecanismos para llevar a cabo su acción bactericida. Por un lado, la inhibición de la síntesis de la pared celular y la posterior inducción de la autólisis bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que rodea la membrana citoplasmática de la mayoría de las bacterias y cuyo principal componente es una proteína denominada peptidoglucano. Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados al espacio periplásmico para ser ensamblados y formar la estructura final de la pared celular. El último paso antes del

ensamblaje final es la pérdida de un aminoácido terminal en el pentapéptido. Esta acción es llevada a cabo por transpeptidasas localizadas en el espacio periplásmico, denominadas PBP (Penicillin binding protein o proteína fijadora de penicilina) El anillo β -lactámico posee una similitud estructural con la región del pentapéptido a la que deben unirse las PBP, produciéndose una unión covalente entre el antibiótico y la enzima, y ocasionando finalmente la inhibición de la síntesis de la pared celular. Un requisito imprescindible para que actúen los antibióticos β -lactámicos es que las poblaciones bacterianas estén en fase de crecimiento, para que se esté llevando a cabo la síntesis de la pared celular. El segundo efecto que producen es la activación de una autolisina endógena, la cual no está presente en todas las cepas, ocasionando que la bacteria destruya el peptidoglucano ya ensamblado (38).

2.2.10 Caracterización epidemiológica de los aislamientos de SARM

Para la correcta exploración de un brote epidémico por SARM se requerirá fundamentalmente del aislamiento e identificación de las cepas causales, desde los pacientes infectados y, en las situaciones indicadas, desde muestras de personal sanitario y ambiental probablemente colonizado o contaminado respectivamente (39).

La transmisión de tales infecciones en hospitales suele producirse por medio del personal sanitario, de instrumental médico o de superficies, así como el contacto entre pacientes. De tal manera que en los últimos años se han instaurado diversos programas de control que tienen como objetivo el uso adecuado de guantes, mascarillas y batas desechables tras haber mantenido contacto con pacientes infectados. Además, la higiene de manos es fundamental en el control de infecciones nosocomiales, por esto, se recomienda la utilización de soluciones alcohólicas para el frotado de manos pues

proporcionan una mayor eficacia en la reducción de la flora bacteriana (40) (41) (42).

Tabla 2. Medidas empleadas para el control de SARM.

Medidas generales	Medidas específicas
Identificación de casos	Indicadores de infección Establecer sistemas de alerta a equipos de infección. Implantar métodos de detección de pacientes colonizados.
Medidas de prevención y control de la transmisión	Lavado de manos con soluciones. Uso de guantes, mascarillas y batas. Higiene de pacientes.
Descolonización de pacientes	Descolonización nasal con mupirocina
Limpieza o desinfección medioambiental	Limpieza de equipos, habitaciones y superficies.
Control del uso de antimicrobianos	Se restringe el uso de antimicrobianos.
Formación de los directivos	Formación del personal sanitario. Uso de equipos de seguimiento.

A pesar de la elevada tasa de SARM en el ámbito extra hospitalario, éste microorganismo aún continúa siendo nosocomial (43), los factores de riesgo considerados para desarrollar infecciones por SARM varían en función del tipo aislado: SARM-HA o SARM-CO; implementándose diversos programas para detectar a aquellos individuos colonizados con el fin de disminuir el riesgo de adquirir una infección provocada por SARM (44) (45). SARM produce la aparición de brotes epidémicos en hospitales y muchos de estos microorganismos están adquiriendo un comportamiento endémico conllevando a un aumento en el coste hospitalario, así como un aumento de mortalidad. También han ido apareciendo, en los últimos años, cepas de SARM con características clínicas muy diferentes a las cepas que han ido adquiriendo infecciones nosocomiales. Por ello, se están realizando las comprobaciones pertinentes donde las cepas comunitarias están empezando a ser la causa de infecciones nosocomiales (46) (47). El espectro clínico de SARM-CO es muy similar al de *S. aureus* sensible a la meticilina (SARM) y, por ende, incluye infecciones en la piel y en las partes blandas, así como diferentes tipos de infecciones invasivas. En

muchas ocasiones, estas lesiones pueden progresar a celulitis e infecciones fatales como la fascitis necrosante, endocarditis, osteomielitis y bacterimia (48) (49). La colonización nasal es el predictor de mayor significancia de enfermedad masiva, sin embargo, casi en la mitad de los pacientes portadores de *S. aureus* están colonizados extranasalmente (49).

Hoy en día está reconocido que solo el examen molecular nos dejara discernir la procedencia clonal de los aislamientos (50). La amplificación por medio de la técnica de PCR demostró ser de utilidad para el descubrimiento y caracterización genética de múltiples microorganismos. Actualmente, se ha anunciado la aplicación de una técnica de AP-PCR optimada, apropiado en la caracterización de las especies de *Staphylococcus* (51).

2.2.11 Situación epidemiológica en el Perú

Entre setiembre 2005 y mayo del 2006. Tamaris y col (52) aíslan 276 cepas de 3 hospitales de Lima y las agrupan en 81 aisladas de infecciones comunitarias y 176 de infecciones hospitalarias. El 73,3% de las cepas hospitalarias eran SAMR, cifras que concuerdan con lo reportado en la literatura para nuestro medio (53) (54) (55). En 9/81 (11,1%) cepas comunitarias se encontró resistencia a meticilina (SAMR-AC) y de estas 4/9 eran portadoras de PVL; evidenciando la existencia de este nuevo agente en nuestro medio (56).

Así mismos se evaluaron los registros de los pacientes con cultivo positivo a MRSA y VRE en la unidad de cuidados intensivos e intermedios, estos se obtuvieron del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Desde el año 2006 al 2014, se evidenció 1037 aislamientos de MRSA y 76 de VRE, ambos mostraron un incremento por año. Durante los nueve años de seguimiento se evidenció ocho casos de colonización simultánea

de MRSA y VRE en un mismo paciente (Tabla 3). Solo dos casos fueron de un mismo cultivo (hemocultivo). El promedio de edad de los pacientes fue $46,5 \pm 17,3$ años.

Tabla 3. Colonización simultánea de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y del Enterococcus resistente a vancomicina (VRE) en una unidad de cuidados intensivos e intermedios. Hospital Nacional Hipólito Unanue. Lima, Perú 2006-2014.

Aislamientos	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
MRSA	59	41	98	94	93	136	177	174	165
VRE	1	2	2	5	13	8	16	15	14
Colonización de MRSA Y VRE	0	1	0	0	2	0	1	2	2

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

VRE: Enterococcus resistente a vancomicina

El aumento de esta colonización podría tener un grave impacto en el ámbito clínico y epidemiológico, induciendo la aparición de VRSA. En los hospitales la morbi mortalidad podría aumentar en pacientes con infecciones por *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, es necesario que los equipos de vigilancia intrahospitalaria incluyan como práctica continua y sistematizada a la evaluación de la colonización simultánea de MRSA y VRE, al menos en pacientes en cuidados intensivos y en pacientes inmunosuprimidos con el fin de controlar el probable riesgo de aparición de VRSA a partir de esta colonización (57).

2.3 Bases conceptuales

2.3.1 Factor ambiental asociado a *Staphylococcus aureus*

Aspectos que se encuentran en el sitio de trabajo que logre perjudicar la seguridad y la salud de los trabajadores u otras personas en varias o en todas condiciones normales. Riesgo

posibilidad de que una exposición a un aspecto ambiental arriesgado cause patología o lesión (58).

En el estudio de portación nasal de *Staphylococcus aureus* en estudiantes de bacteriología en Colombia se encontró que el principal factor de riesgo fue la convivencia con personas que laboran en instituciones hospitalarias (33,33 %; 6/18) (59).

2.3.2 Factor terapéutico

La causa primordial de la aceleración en el aumento de la resistencia bacteriana es el abuso de los antibióticos (2). El factor asociados a la colonización nasal con *S. aureus* está el uso de antibióticos en los últimos 3 meses (60).

Según el reporte del 2010 del grupo de resistencia antimicrobiana de Bogotá (GREBO) en Colombia se reporta que el *Staphylococcus aureus* tiene un porcentaje de resistencia a la oxacilina del 45.6%, a la clindamicina del 43.3%, al 14 % trimetropin/sulfametoxazol del 7.1%, a la tetraciclina del 18.1 % y finalmente a la vancomicina del 0% (61). Este estudio de resistencia es de enorme consideración dado a que estos antibióticos son los más frecuentemente usados para la medicación del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (62).

Según el CDC (Center for Disease Control and Prevention) la sensibilidad del SMRA en USA solo consigue el 10% del total de cultivos y antibiogramas elaborados, como ya es popular las cepas que son resistentes a la oxacilina y a la meticilina, conocidas como SARM además muestra resistencia a otros antibióticos β -lactámicos incorporando a las cefalosporinas de cuarta y quinta generación a las carbapenémicos; a lo que corresponden a infecciones asociados a la prevención de la salud, el espectro de resistencia se ha ampliado a otros conjuntos de antibióticos, desde

1996 el CDC estuvo detectando el incremento de resistencia a la vancomicina uno de los antibióticos de más reciente línea (63).

Las infecciones por bacterias multirresistentes a la medicación antibiótica se suelen mostrar en pacientes hospitalizados, creciendo con la estancia hospitalaria y de esta forma los costos en relación a la atención médica (64).

Los β -lactámicos son los antibióticos más comunes en los que se muestran resistencia en las cepas de *Staphylococcus aureus*, ya que este tiene β -lactamasas, las cuales son enzimas que degradan e inactivan el antibiótico, por otro lado además puede mostrar cambios en el sitio de acción de los antibióticos dando como resultado alta resistencia a antibióticos como los macrólidos, clindamicina, tetraciclina, trimetropin y la meticilina, siendo este último antibiótico esencial para la identificación del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (65).

La meticilina por el momento ya no es usada hoy en día para saber la susceptibilidad del microorganismo gracias a su ligera desnaturalización y es un predictor menos concreto de las cepas heterorresistente de *Staphylococcus aureus*. Por este motivo, las pruebas de sensibilidad a oxacilina y susceptibilidad a ceftazidina son los más importantes desde el criterio clínico gracias a que no tienen sensibilidades intermedias por su extenso halo de inhibición y este antibiótico si establece la heterorresistencia (66).

La categoría de sensibilidad supone que la infección dada por la cepa en estudio puede ser tratada con la dosis de antibiótico sugerida para el tipo de infección y grupo infectante; en contraste con la sensibilidad intermedia en donde las bacterias cultivadas inhiben su desarrollo a dosis más altas y finalmente la resistencia se establece cuando los microorganismos no son inhibidos por las concentraciones séricas comunes (67).

Los estudios de sensibilidad se hacen por medio de procedimientos fenotípicos (técnicas de difusión y de dilución) bioquímicos y de los genes, siendo los primeros los más usados hoy en día (68).

Los antibióticos usados para el régimen de las infecciones por *Staphylococcus* se agrupan en:

Clindamicina: este antibiótico forma parte de la familia de las lincosamidas, es consumido oral o parenteralmente cuyo mecanismo de acción es cortar la subunidad 50s del ribosoma bacteriano; se utiliza para la medicación de patologías estafilocócicas, aunque debe evadirse su uso en bacteriemia, endocarditis e infecciones del torrente sanguíneo, además posee penetración al LCR.

TMP-SX: es un antibiótico clínicamente eficiente en el manejo de las infecciones por SARM porque exhiben un nivel de sensibilidad en el test de difusión de disco. Es adecuado para los jóvenes inferiores de 2 meses y en aquellos pacientes obstétricos en el primer o segundo periodo de tres meses.

Vancomicina: este antibiótico es usado en las infecciones severas ocasionadas por SARM debido a que es usado de forma intravenosa y únicamente se han reconocido escasas cepas con resistencia intermedia a este medicamento que se debe a un cambio genético encaminado a la suplencia de aminoácidos en la sustancia química implicada en la reticulación molecular de la pared celular.

Tetraciclinas: evita las infecciones por SARM por medio de la inhibición de la subunidad 30s, son bacteriostáticos y las reacciones adversas frecuentemente tienden a dar malestar gastrointestinal y fotosensibilidad (62).

La cefoxitina es una cefamicina que actúa como un inductor más fuerte que la oxacilina sobre la producción de PBP2 (proteínas fijadoras de penicilina) en aislados de *S. aureus* que poseen el gen *mecA*; por lo tanto parece más eficaz que la oxacilina en la detección de la resistencia a meticilina mediante el test DD, al menos en aquellas poblaciones de *S. aureus* que son heterorresistentes (69).

2.3.3 Factor clínico

Las heridas pueden ser la fuente de infección con *Staphylococcus spp.* y altas proporciones de heridas son colonizadas por *S. aureus* y MRSA. La colonización nasal por *S. aureus* puede ser una fuente de colonización de heridas por *S. aureus*, lo que ilustra la importancia de prevenir la contaminación cruzada en entornos hospitalarios, especialmente entre pacientes de edad avanzada. Las heridas deben manejarse con cuidado para evitar la propagación microbiana, ayudando así a la recuperación del paciente y reduciendo los costos de atención médica (70).

2.4 Definición de términos básicos

Catalasa: Se usa para evaluar la aptitud del microorganismo para producir la enzima catalasa, la cual posibilita la transformación de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

Coagulasa: El *S. aureus* coagula el plasma descalcificado debido a la producción de una enzima conocida por estafilo coagulasa que actúa como un agente activo en la coagulación capaz de convertir el fibrinógeno en fibrina. Existe una correlación positiva entre la presencia de la misma y la virulencia del patógeno en humanos.

Agar manitol salado: es un medio enormemente selectivo por la elevada concentración salina y diferencial gracias a la aptitud de fermentación del manitol que tiene *S. aureus*, a la vez generan ácidos, cambiando el pH del medio y virando el indicador de pH de rojo a amarillo.

Tinción de Gram: definida como una tinción diferencial, dado que usa dos colorantes y clasifica a las bacterias en Gram negativas y Gram positivas; consiste en colocar como primer colorante el cristal de violeta, el cual tiene afinidad con el péptidoglicano de la pared bacteriana, por lo tanto, las bacterias Gram positivas detienen con mayor fuerza este colorante, mientras que las Gram negativas no lo pueden detener y al colocar posteriormente la safranina éste tiñe estas bacterias. A la microscopía, las bacterias Gram positivas se observan de color azul-violeta y las Gram negativas de color rosado-rojo, además se apreciará la morfología bacteriana.

Prueba de la catalasa: *Staphylococcus* produce catalasa, una enzima oxidoreductasa que descompone el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en agua (H_2O) y oxígeno (O_2) originando un burbujeo; al darse esto se considera resultado positivo.

Prueba de la coagulasa: La mayor parte de cepas de *Staphylococcus aureus* poseen coagulasa, una enzima con la capacidad de coagular el plasma, por ser un activador de la protrombina; el coagulo de fibrina es compuesto por la interacción de la coagulasa con el factor de reacción de coagulasa (CRF) un aspecto semejante a la trombina, que trabaja de forma indirecta para transformar el fibrinógeno en fibrina.

Agar Mueller-Hinton: Es un medio de cultivo nutritivo no selectivo que apoya el crecimiento microbiano. Por su constitución fue sugerido por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI),

para ser empleado en forma rutinaria en la realización del antibiograma en medio sólido, ya que presenta buena reproducibilidad en las pruebas de sensibilidad

Antibiótico: Agente biológico o químico que inhibe el desarrollo de los microorganismos.

Cepa: cultivo puro formado por bacterias descendentes de un solo aislamiento.

Cepas ATCC Son microorganismos de referencia cuya actividad antibacteriana ha sido verificada para cada disco antibiótico, por lo cual es empleada en el Control de Calidad de los mismos.

Colonia: Desarrollo aparente bacteriano, por lo general en medios sólidos, originada por la multiplicación de una sola bacteria preexistente.

Discos de sensibilidad: discos impregnados con algún antimicrobiano usados para saber la susceptibilidad antimicrobiana por disco difusión.

Meticilina: Es un antibiótico β -lactámico de espectro reducido del grupo de las penicilinas. Fue creado por la empresa Beecham en 1959. Fue utilizado antes para el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias Gram positivas productoras de β -lactamasa como el *Staphylococcus aureus*.

SARM: Es el acrónimo de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. El SARM es un microbio "estafilocócico" (bacteria) que no mejora con el tipo de antibióticos que normalmente cura las infecciones por estafilococos.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis General Y Especifica

Hipótesis general

Los factores ambiental, terapéutico y clínico están asociados con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho 2019.

Hipótesis específicos

1. El factor ambiental está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.
2. El factor terapéutico está asociado con la colonización en *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.
3. El factor clínico está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.

3.2 Definición conceptual de variables

Variable 1:

Colonización con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

Variable 2:

- Factor ambiental
- Factor terapéutico
- Factor clínico

3.3 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADORES	INDICES	MÉTODOS/ITEMS	TÉCNICAS
Factores asociados	Elementos que tienen la posibilidad de condicionar una circunstancia, volviéndose los causantes de la evolución o transformación de los hechos. Un factor es lo que ayuda a que se obtengan determinados resultados al caer sobre el la responsabilidad de la alteración o de los cambios (71).	Factor ambiental	Tipo de establecimiento de salud Tiempo que acuden establecimiento de salud	- N° de establecimientos de salud - N° de días que acudieron al establecimiento de salud	Observación	Encuesta
		Factor Terapéutico	Consumo de antibióticos Tipo de antibiótico Prescripción medica	N° de estudiantes que consumen antibióticos N° de estudiantes que consumen algún tipo de antibiótico N° de estudiantes con prescripción médica.	Observación	Encuesta

		Factor clínico	Lesión cutánea Enfermedad nasal Hospitalización o familiar hospitalizado	Nº de estudiantes con lesión cutánea Nº de estudiantes con enfermedad nasal Nº de estudiantes hospitalizados o tuvieron un familiar hospitalizado	Observación	Encuesta
Colonización <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	La colonización se considera que un agente coloniza un huésped cuando su presencia en ese huésped no causa una respuesta inmune o infección específica (8). En el caso de <i>S. aureus</i> , la colonización suele darse en el epitelio escamoso húmedo en el tabique adyacente al orificio nasal (1).	Aislamiento Antibiograma	Crecimiento de colonias Discos con antibióticos	Resistente: halo de inhibición ≤ 21 mm. Sensible: halo de inhibición ≥ 22 mm	Observación Observación	Ficha de análisis de laboratorio Registro de resultados obtenidos según CLSI (Instituto de estándares para el laboratorio clínico).

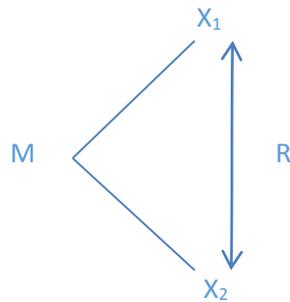
CAPÍTULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo y diseño de la investigación

1. La investigación tendrá un enfoque cuantitativo, el tipo de investigación será aplicada, descriptivo-correlacional y prospectivo. Se enmarco en la investigación de diseño no experimental, porque no se manipuló las variables. La investigación no experimental es aquella que se realiza sin manipular deliberadamente las variables. Se basa fundamentalmente en la observación de fenómenos tal y como se dan en su contexto natural para analizarlos con posterioridad. En este tipo de investigación no hay condiciones ni estímulos a los cuales se expongan los sujetos del estudio. Los sujetos son observados en su ambiente natural (72).

Diseño:



Dónde:

M= población muestral

X = variable

R = Asociación

4.2 Método de investigación

El método utilizado fue la triangulación de dos técnicas, observación y la encuesta para recolección de datos.

La observación es, un instrumento básico para el logro empírico de nuestros objetivos, constituye uno de los puntos indispensables del método científico. La observación se considera una técnica científica en la medida que: (características de la observación científica)

- Sirve a un objetivo ya formulado de investigación.
- Es planificada sistemáticamente (¿Qué se aprecia?, ¿cómo y cuándo?).
- Es controlada y relacionada con proposiciones más en general en lugar de ser presentada como una sucesión de curiosidades atraídas.
- Es sujeta a comprobaciones de validez y fiabilidad (73).

4.3 Población y muestra

Una población es el conjunto de todos los casos que concuerdan con una serie de especificaciones (Sellitz, 1980 citado por Hernández Sampieri, 2010). La población que conformó el estudio fueron los estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en número de 130, de donde se estimó el tamaño de la muestra con la fórmula para población conocida.

$$n = \frac{NZ^2pq}{(N - 1)E^2 + Z^2pq}$$

Dónde:

n : Tamaño de la muestra

N: Tamaño de la población

Z: nivel de confianza 95%

p: Probabilidad de éxito 5%

q: Probabilidad de fracaso 0.95

e: Error permisible (Diferencia Proporción poblacional y muestral) 5%

$$n = \frac{130(1,969)^2(0.5)(0.5)}{(129)(0.05)^2 + (1,96)^2(0,5)(0,5)}$$

$$n = \frac{126.0012}{1.29174025}$$

$$n = 97$$

La muestra es un subgrupo de la población de interés sobre el cual se recolectan datos, y que tiene que definirse o delimitarse de antemano con precisión, éste deberá ser representativo de dicha población. El investigador pretende que los resultados encontrados en la muestra logren generalizarse o extrapolarse a la población (en el sentido de la validez externa que se comentó al hablar de experimentos). El interés es que la muestra sea estadísticamente representativa (72) .

La muestra a estudiar estuvo conformada por 97 estudiantes.

Muestreo: se aplicó el tipo de muestreo aleatorio simple que es una técnica de muestreo donde todos los elementos que forman el universo y que entonces están incluidos en el marco muestral tienen idéntica posibilidad de ser seleccionados para la muestra. El desarrollo de muestreo que utiliza esta técnica es semejante a llevar a cabo un sorteo entre los individuos del universo (74).

4.4 Lugar de estudio

La toma y procesamiento de muestra, así como la encuesta a los estudiantes del Programa de Microbiología, se realizó en el laboratorio del Área Académica de Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

4.5. Técnicas e instrumentos para la recolección de la información

Técnica: entrevista

Se realizó una entrevista personal a los estudiantes del Programa de Microbiología; previamente se dio la información adecuada del procedimiento y las ventajas en caso de ser participantes de la

investigación y luego de su aceptación firmaron el consentimiento informado (Anexo 3). Con los datos obtenidos se procedió a realizar el análisis estadístico para ver la asociación de los factores sobre la prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.

Instrumento: cuestionario

Para la recolección de los datos que brindaron cada estudiante se utilizó el cuestionario elaborado por el investigador (Anexo 2), y que fue validado por la opinión de juicio de experto en número de cinco, que fueron solicitados de acuerdo a su especialización en el tema a profesionales de la Universidad Nacional del Callao, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, y profesionales que laboran en el Laboratorio de la Dirección Regional de Salud Ayacucho, Una vez calculados los estadísticos de consistencia inter jueces se procedió a revisar la adecuación de los ítems a los criterios de validez de contenido adoptados, mediante el coeficiente de validación V de Ayken (Aiken, 1985). Este procedimiento da una magnitud que informa sobre la proporción de jueces que expresan una valoración efectiva sobre el objeto valorado, que puede adoptarse como método para tomar una determinación en relación a la pertinencia de comprobar o eliminar los ítems. Esta intensidad fue calculada por medio de la siguiente formula: (75)

$$V = \frac{S}{N(C - 1)}$$

Donde:

S= sumatoria de si

Si= valor asignado por el juez i

N = número de jueces

C= número de valores en la escala de valoración

En lo que respecta a la proporción de acuerdos que debe existir por cada grupo de jueces para evaluar la validez de contenido

encontramos: en grupo de 5,6 y 7 jueces, se necesita un completo acuerdo entre ellos para que el ítem sea válido (76).

Considerándose estos criterios se obtuvo el valor de 0.86 resultando estar en el rango de 0.81 a 1.00 interpretándose como magnitud muy alta. (Anexo 2).

Prueba piloto

Se aplicó a 30 cuestionarios llenados por los estudiantes, quienes fueron tomados al azar, luego se procedió a evaluar mediante el coeficiente de confiabilidad para variables categóricas dicotómicas según el modelo de Kuder-Richardson cuya fórmula es:

$$KR-20 = \left(\frac{k}{k-1} \right) * \left(1 - \frac{\sum p.q}{Vt} \right)$$

- KR-20 = Coeficiente de Confiabilidad (Kuder-Richardson)
- k = Número total ítems en el instrumento.
- Vt: Varianza total.
- Sp.q = Sumatoria de la varianza de los ítems.
- p = TRC / N; Total de Respuestas Correctas (TRC) entre el Número de sujetos participantes (N)
- q = 1 - p

Figura 1 fórmula de Kuder-Richardson (77)

Obteniéndose como resultado 0.76 ubicándose entre los rangos 0,61 a 0.80 cuya magnitud resultó ser alta. (Anexo 2)

Estudio microbiológico

La toma de muestras se realizó, bajo medidas de bioseguridad (lavado de manos antes y después del muestreo, uso de mandil, guantes, gorra y mascarilla) para asegurar la calidad de la muestra obtenida en el laboratorio de Microbiología, perteneciente a la

Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo 4).

Toma de muestra nasal

Se realizó un hisopado nasal que consistió en introducir el hisopo 2 a 3 cm desde el exterior a través de la ventana nasal, deslizándolo por la mucosa nasal anterior, permaneciendo en el lugar por unos segundos, luego se giró el hisopo lentamente frotando la mucosa nasal y finalmente se retiró el mismo. Dichas muestras fueron tomadas de ambas fosas nasales y se sembraron directamente con el hisopo en el agar manitol salado. (Anexo 5).

Siembra en agar manitol salado

Procedimiento: El inóculo se sembró de manera directa con el hisopo sobre el medio de cultivo y la extensión se realizó con un asa redonda estéril por medio de estiramiento con estrías por agotamiento sobre el área del medio de cultivo. Se incubó en aerobiosis, entre 35 – 37°C a lo largo de 24 horas.

Resultados: *Staphylococcus coagulasa* positiva (*S. aureus*) fermenta el manitol y se observa como colonias amarillas rodeadas de una zona del mismo color. Los *Staphylococcus aureus* que no fermentan al manitol, se visualiza como colonias rojas, rodeadas de una zona del mismo color o púrpura. (Anexo 6)

Tinción de Gram

Esta técnica se realizó luego de verificar el desarrollo de las colonias en agar manitol salado.

Procedimiento

1. Se realizó un frotis en una lámina portaobjeto a partir de la cepa aislada.
2. Se fijó la muestra a la lámina portaobjeto con la llama del mechero.

3. Se agregó el colorante cristal de violeta por 1 minuto, después se lavó la lámina portaobjeto con agua corriente evitando que la fuerza del agua desprenda la muestra.
4. Se procedió a agregar el yodo, dejándose actuar por 1 minuto, luego se lavó con agua corriente.
5. Se decoloró con alcohol cetona, dejándose 15 segundos y se lavó la lámina con agua corriente.
6. Se añadió el colorante de safranina durante 1 minuto, se lavó y se dejó secar.
7. Finalmente se observó al microscopio y se registró los resultados morfotintoriales (78) . (Anexo 7)

Pruebas bioquímicas de orientación

Prueba de la catalasa

Procedimiento: Con el asa de siembra, se recogió el centro de una colonia pura de 18 a 24 horas y se colocó sobre un portaobjetos limpio.

- Se agregó una gota de H_2O_2 al 3% usando un gotero o una pipeta Pasteur.

- No fue necesario mezclar el cultivo con el H_2O_2 .
- Se observó inmediatamente una efervescencia (formación de burbujas) que indicó una prueba positiva,
- Se desechó el portaobjeto colocándolo en un desinfectante.
- Se realizó este procedimiento en forma paralela con cepas controles:
Control positivo: *S. aureus* (79). (Anexo 8)

Prueba de la coagulasa

Procedimiento: Se transfirió una colonia aislada del agar sangre de carnero a 0,5 mL de plasma reconstituido (en un tubo de vidrio estéril de 13 x 100).

- Se giró el tubo suavemente para lograr la suspensión del organismo.
No se agito.

- Se incubó la mezcla a 35 – 37 °C (en baño María) por 4 horas; observar si hay formación de coágulo inclinando lentamente el tubo.
- Se observó cuidadosamente si hay formación de coágulo inclinando lentamente el tubo (sin agitar) en intervalos de hasta 4 horas. Cualquier grado de coagulación es una prueba positiva para *S. aureus* quienes forman coágulo en una hora.
- Si es negativa a las 4 horas, se siguió incubando hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Esto es recomendado porque un pequeño número de cepas de *S. aureus* puede requerir más de cuatro horas para la formación del coágulo. Considerar que *Staphylococcus* produce fibrinolisisina, la cual puede lisar el coágulo (79). (Anexo 9)

Prueba de sensibilidad antibiótica

Para reconocer el nivel de resistencia de las cepas de *S. aureus*, se realizó el método de difusión en disco, descrito por Kirby-Bauer (1966), siguiendo el protocolo del Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión del INS.

De una placa de cultivo con agar no selectivo e incubado por 18 - 24 h, se seleccionó colonias separadas y se preparó una suspensión directa en solución salina estéril. La suspensión instantáneamente se ajustó a la escala 0,5 de Mc. Farland. Dentro de los 15 minutos siguientes al ajuste de la turbidez del inoculo, se sumergió un hisopo estéril en la suspensión, se rotó el hisopo varias veces presionando firmemente sobre la pared interior del tubo por arriba del nivel del líquido para retirar el exceso del inoculo. Se inoculo en el área seca de la placa de Mueller Hinton, estriando con el hisopo en tres direcciones para garantizar una distribución uniforme del inóculo (figura 2). Antes de colocar los discos dejar secar la placa a temperatura ambiente por un tiempo de 3 a 5 minutos para que cualquier exceso de humedad superficial sea absorbido.

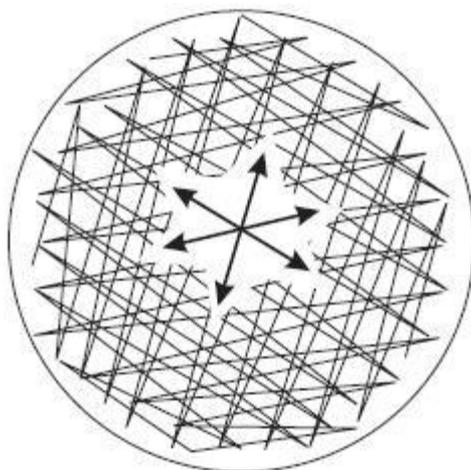


Figura 2. Direcciones en el sembrado del inóculo sobre el área aislada del agar

Aplicación de los discos

Se colocó los discos individuales sobre la superficie del agar con el apoyo de una pinza estéril presionando delicadamente sobre cada disco (cefoxitina, oxacilina, vancomicina, ciprofloxacina, eritromicina, clindamicina y trimetropin sulfametaxazol de la marca Bd-Difco.) para garantizar un contacto adecuado con el área del agar. Se distribuyó los discos uniformemente, tal es así que estén a una distancia mínima de 25 mm uno del otro (el diámetro de los discos según las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) debe ser de 6 mm). Seguidamente se incubó la placa en posición invertida a 35°C dentro de los 15 minutos posteriores a la aplicación de los discos. Después del tiempo recomendado de incubación se examinó cada placa y se midió los diámetros de los halos de inhibición cerca de cada disco. En las situaciones de *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp* el tiempo de incubación debe prolongarse por 24 horas para una mejor detección de la resistencia a oxacilina y vancomicina, respectivamente (80). (Anexo 9)

Interpretación de la sensibilidad para la identificación de SARM

Tabla 4 Antibióticos y diámetros críticos para *Staphylococcus spp.*

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIAMETRO EN mm		
		R	I	S
PENICILINAS				
Penicilina	10 unidades	ε 28	-	³ 29
Oxacilina (<i>S. Aureus</i>)	1 µg	ε 10	11-12	³ 13
(<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>)	1 µg	ε 17	-	³ 18
GLICOPEPTIDOS				
Vancomicina	30 µg	-	-	³ 15
Teicoplanina	30 µg	ε 10	11-13	³ 14
AMINOGLUCOSIDOS				
Gentamicina	10 µg	ε 12	13-14	³ 15
FLUOROQUINOLONAS				
Norfloxacin	10 µg	ε 12	13-16	³ 17
Ciprofloxacina	5 µg	ε 15	16-20	³ 21
TETRACICLINA				
Tetraciclina	30 µg	ε 14	15-18	³ 19
MACROLIDOS				
Eritromicina	15 µg	ε 13	14-22	³ 23
LINCOSAMIDAS				
Clindamicina	2 µg	ε 14	15-20	³ 21
OTROS				
Cloramfenicol	30 µg	ε 12	13-17	³ 18
Rifampicina	5 µg	ε 16	17-19	³ 20
Nitrofurantoina	300 µg	ε 14	15-16	³ 17
Trimetoprim/sulfametoxazol	1.25/23.75µg	ε 10	11-15	³ 16

Fuente: protocolo del Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión del INS.

Actualmente, el CLSI recomienda el uso del disco de cefoxitina para las pruebas de sensibilidad debido a que detecta mejor la resistencia a meticilina mediada por el gen *mecA*; así se determina si la bacteria aislada *S. aureus* es o no resistente a meticilina.

Interpretación: Utilizando el disco de cefoxitina 30 µg en cepas de *S. aureus*:

Resistente: halo de inhibición ≤ 21 mm.

Sensible: halo de inhibición ≥ 22 mm (81). (Anexo 10)

4.6. Análisis y procesamiento de datos

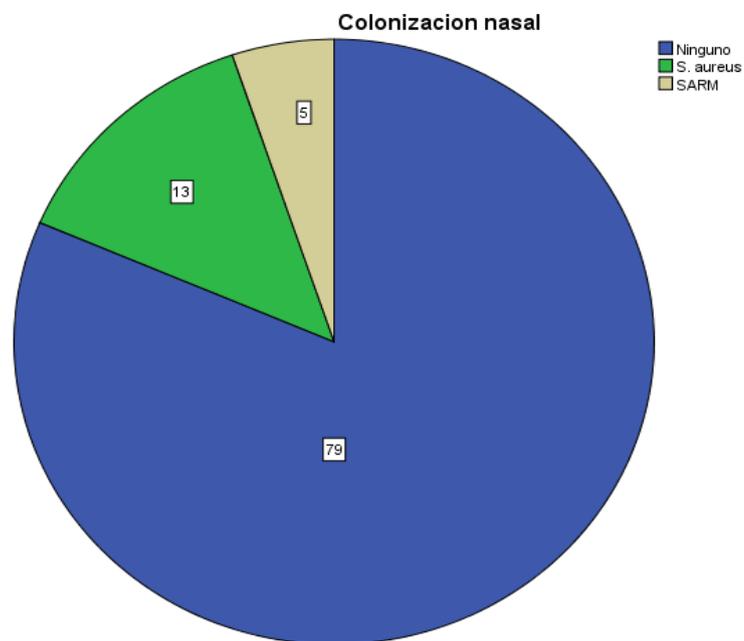
El análisis estadístico que se aplicó fue Chi cuadrada de Pearson para variables categóricas y Odds ratio, según el paquete estadístico Spss versión 24.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1 Resultados descriptivos

Gráfico 1: Frecuencia de colonización con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.



Fuente: Elaboración propia

De los 97 estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga 5 resultaron estar colonizados con *Staphyococcus aureus* meticilino resistente correspondiente al 5.2 %.

Tabla 5. Frecuencia de colonización nasal con *Staphylococcus aureus* en estudiantes del Programa de Microbiología que acuden a un establecimiento de salud.

Establecimiento de salud	Con SARM		Con <i>S. aureus</i>		Total	
	N	%	N	%	N	%
Asiste	3	60	7	53.8	10	55.6
No asiste	2	40	6	46.2	8	44.4
Total	5	100,0	13	100,0	18	100,0

Fuente: Elaboración propia

En los 18 estudiantes del Programa de Microbiología colonizados con *Staphylococcus aureus* en las fosas nasales, tenemos a 10 estudiantes que asisten a un establecimiento de salud, dentro de los cuales 3 estudiantes resultaron estar colonizados con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente a diferencia de los 8 estudiantes que no acuden a ningún establecimiento de salud 2 estudiantes resultaron estar colonizados con SARM.

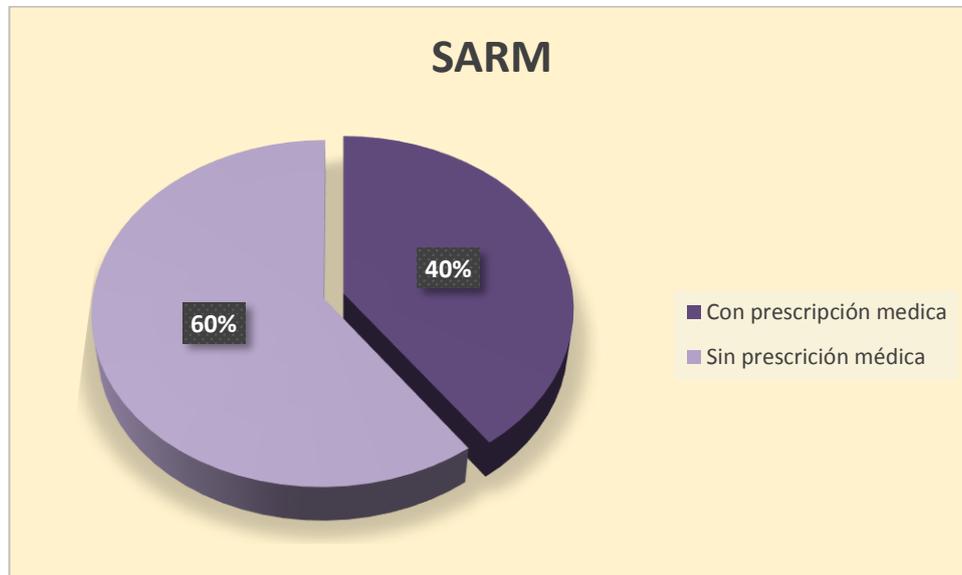
Tabla 6. Frecuencia de colonización nasal con *Staphylococcus aureus* y su consumo de antibióticos en estudiantes del Programa de Microbiología.

Antibiótico	Con SARM		Con <i>S. aureus</i>		Total	
	N	%	N	%	N	%
Consume	4	80	9	69.2	13	72.2
No consume	1	20	4	30.8	5	27.8
Total	5	100,0	13	100,0	18	100,0

Fuente: Elaboración propia

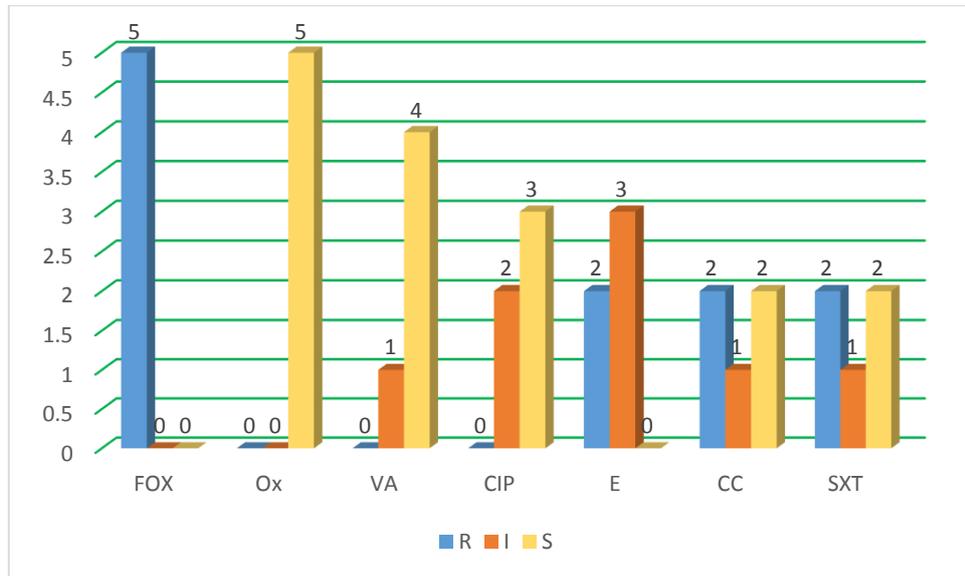
La frecuencia de estudiantes que consumen antibióticos fueron 13 dentro de los colonizados con *Staphylococcus aureus* en las fosas nasales, de los cuales 4 resultaron estar colonizados con SARM a diferencia de los 5 estudiantes que no consumieron ningún antibiótico solo 1 resultó estar colonizado con SARM.

Gráfico 2. Frecuencia de colonización nasal con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y su consumo de antibióticos con prescripción médica en estudiantes del Programa de Microbiología.



En el gráfico 2 se muestra que de los 5 estudiantes del Programa de Microbiología colonizados con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente 3 estudiantes consumieron antibióticos sin prescripción médica haciendo el 60 %.

Gráfico 3. Frecuencia de la resistencia antibiótica de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en estudiantes del Programa de Microbiología.



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 3, se aprecia que de las 5 cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente aislados de los estudiantes del Programa de Microbiología 5 muestran resistencia a la cefoxitina, 5 son sensibles a la oxacilina, mientras que 2 son resistentes a clindamicina y trimetropin sulfametaxazol.

5.2 Resultados inferenciales

Tabla 7. Factor ambiental asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

Factores asociados	SARM			OR		CHI CUADRADO	
				Valor	Intervalo de confianza de 95%		Valor
	SI	NO	TOTAL		Inferior	Superior	
FACTOR AMBIENTAL							
Asisten a un establecimiento de salud				0,921	0,147	5,788	0,008 0,930
SI	3	57	60				
No	2	35	37				
Total	5	92	97				
Tiempo que acuden a un establecimiento de salud				0,921	0,127	5,037	0,008 0,930
Menor a 6 meses	3	57	60				
0 días	2	35	37				
Total	5	92	97				

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 7 podemos visualizar que el factor ambiental de acudir a un establecimiento de salud y el tiempo de permanencia en los mismos no se encuentran asociados según el análisis estadístico Chi cuadrado de Pearson no existiendo significancia estadística para desarrollar la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.

Tabla 8. Factor terapéutico asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

Factores asociados	SARM			OR		CHI CUADRADO		
				Valor	Intervalo de confianza de 95%			
	SI	NO	TOTAL		Inferior	Superior	Valor	p-valor
FACTOR TERAPEUTICO								
Toma antibiótico				7,152	0,767	60,665	3,914	0,048
Si	4	33	37					
No	1	59	60					
Total	5	92	97					
Tipo de antibióticos				7,152	0,767	60,665	3,914	0,048
Varios	4	33	37					
Ninguno	1	59	60					
Total	5	92	97					
Prescripción médica				2,400	0,375	15,363	0,902	0,342
Si	2	20	22					
No	3	72	75					
Total	5	92	97					

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 8 se observa que el factor terapéutico de consumo y tipo de antibióticos, muestra un p-valor de 0,048 indicando que existe grado de asociación, sin embargo, los valores de OR con el intervalo de confianza de 95 % que incluyen a la unidad se muestra como un factor protector. Lo mismo ocurre para el factor de prescripción médica en la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.

Tabla 9. Factor clínico asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

Factores asociados	SARM			OR		CHI CUADRADO		
				Valor	Intervalo de confianza de 95%		Valor	p-valor
	SI	NO	TOTAL		Inferior	Superior		
FACTOR CLÍNICO								
Hospitalizado ó Familiar Hospitalizado al que visitó								
				2,625	0,261	26,398	0,720	0,396
Si	1	8	7					
No	4	84	88					
Total	5	92	97					
Lesión cutánea								
				11,600	1,565	86,006	8,462	0,004
Si	2	5	7					
No	3	87	90					
Total	5	92	97					
Problema nasal								
				8,095	1,154	56,792	5,911	0,015
Si	2	7	9					
No	3	85	88					
Total	5	92	97					

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 9 dentro del factor clínico, el tener una lesión cutánea tiene 11,600 veces de riesgo para ser colonizado con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología. De igual modo se muestra la significancia estadística con Chi cuadrado de Pearson con un p-valor de 0.004 indicando la asociación entre estos factores.

CAPÍTULO VI

DISCUSIONES

6.1 Contrastación y demostración de la hipótesis con los resultados

Hipótesis específicas

A. Resultado de la Hipótesis específica 1

H1: El factor ambiental está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

H0: El factor ambiental no está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

Factores asociados	OR			CHI CUADRADO	
	Valor	Intervalo de confianza de 95%		Valor	p-valor
		Inferior	Superior		
FACTOR AMBIENTAL					
Asisten a un establecimiento de salud	0,921	0,147	5,788	0,008	0,930
Tiempo que acuden a un establecimiento	0,921	0,147	5,788	0,008	0,930

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

Probabilidad de error = p-valor = 5%

Análisis: $X^2 = 0,008$ p-valor = 0,930 = 93%

Con una probabilidad de error del 93% la asistencia a un establecimiento de salud y el tiempo en el que estuvieron, no está asociada con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en las fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología. De igual modo los valores de OR se encuentran por debajo de 1, indicando ser un factor protector la asistencia al establecimiento de salud y el tiempo de permanencia

Interpretación: El factor ambiental no está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en las fosas nasales en

estudiantes del Programa de Microbiología, por lo tanto se rechaza H_1 y se acepta H_0 .

B. Resultado de la Hipótesis específica 2

H1: El factor terapéutico está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

H0: El factor terapéutico no está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

Factores asociados	OR			CHI CUADRADO	
	Valor	Intervalo de confianza de 95%		Valor	p-valor
		Inferior	Superior		
FACTOR TERAPÉUTICO					
Consumo de antibiótico	7,152	0,767	60,665	3,914	0,048
Tipo de antibióticos	7,152	0,767	60,665	3,914	0,048
Prescripción médica	2,400	0,375	15,363	0,902	0,342

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

Probabilidad de error = p-valor = 5%

Análisis: $X^2 = 3,914$ p-valor = 0,048 = 4,8%

Con una probabilidad de error del 4,8% el consumo y tipo de antibióticos tiene una significancia estadística a la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología. Sin embargo, el valor de OR con Intervalo de confianza de 95% (0,767 límite inferior y 60,665 límite superior) actúa como un factor de protección.

$X^2 = 0,902$ p-valor = 0,342 = 34,2%

Con una probabilidad de error del 34,2% el consumo de antibiótico con prescripción médica no está asociada con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología. Evidenciándose con el OR cuyo valor es 2,400

con Intervalo de confianza de 95% (0,375 límite inferior y 15, 363 límite superior) actuando como un factor de protección.

Interpretación: El factor terapéutico no está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología, por lo tanto se rechaza H₁ y se acepta H₀.

C. Resultado de la Hipótesis específica 3

H₁: El factor clínico está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

H₀: El factor clínico está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

Factores asociados	OR		CHI CUADRADO		
	Valor	Intervalo de confianza de 95%		Valor	p-valor
		Inferior	Superior		
FACTOR CLÍNICO					
Hospitalizado ó Familiar					
Hospitalizado al que visitó	2,625	0,261	26,398	0,720	0,396
Lesión cutánea	11,600	1,565	86,006	8,462	0,004
Problema nasal	8,095	1,154	56,792	5.911	0,015

Nivel de significancia $\alpha=0.05$

Probabilidad de error = p-valor = 5%

Análisis: $X^2 = 0,720$ p-valor = 0,396

Con una probabilidad de error del 39.6% estar hospitalizado o tener un familiar hospitalizado al que visitó no está asociada con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en las fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.

$X^2 = 8,462$ p-valor = 0,004 = 0.4%

Con una probabilidad de error del 0.4% el factor de tener una lesión cutánea está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino

resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología. Mientras que el OR muestra una probabilidad de 11.600 veces de ser colonizado con SARM con Intervalo de confianza de 95% (1,565 límite inferior y 86,006 límite superior)

$$X^2 = 5,911 \quad p\text{-valor} = 0,015 = 1,5\%$$

Con una probabilidad de error del 1,5% la presencia del factor de tener un problema nasal está asociada con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología. Así mismo OR indica una probabilidad de 8,095 veces de ser colonizado con SARM. con Intervalo de confianza de 95% (1,154 límite inferior y 56,792 límite superior).

Interpretación: El factor clínico está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología, por lo tanto se acepta H_1 .

D. Resultado de la Hipótesis General

El factor clínico está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología, el tener una lesión cutánea muestra un p-valor de 0,004 y con una probabilidad de 11,6 veces de ser colonizado con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en estudiantes, de igual manera el factor tener un problema nasal con una probabilidad de error del 1,5% y con una probabilidad de 8,095 veces está asociada a la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología. La hipótesis general se constató a través del análisis descriptivo e inferencial realizado a partir de los resultados obtenidos al evaluar las hipótesis específicas.

6.2 Contrastación de los resultados con otros estudios similares

En nuestro estudio la prevalencia de colonización por SARM detectados en los estudiantes del Programa de Microbiología fue de 5.2 % en 97 muestras mayor a lo reportado por Gonzales Tume W [20] 1.3%, cercanos a los datos publicados por Santos HB [14](5.3%) y menor a los reportados por Barrios López M [10](10.4%)y Ruiz de Gopeguie E [16] (8%), la mayoría de los estudios reportados fueron en pacientes de centros hospitalarios como pediátricos y gerontológicos no encontrándose referencias en estudiantes universitarios que en el momento del estudio realizaban sus actividades en forma normal, echo que muestra características diferentes a nuestra estudio, también se tomaron solo muestras de las fosas nasales como cribado, la cual puede constituir una limitación echo que *S. aureus* se coloniza en otras partes del cuerpo en casi la misma proporción que en las fosas nasales como son las manos, observamos además que tres (03) estudiantes colonizados con SARM manifestaron haber asistido a un establecimiento de salud antes de participar en el estudio lo que sugiere hacer mayores estudios debido a que Diez CA.(19) reportó cinco aislamientos de *Staphylococcus aureus* en los ambientes de neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de 39 muestras, así mismo dos (02) estudiantes con SARM manifestaron no haber estado en ningún establecimiento de salud por ningún motivo antes del estudio, echo que es necesario analizar ya que existen SARM del tipo comunitario que podrían estar circulando en nuestro medio ya que existen estudios referidos por Reynaga A(18) donde encontró la prevalencia de invasión por SARM ST 398 en residencias de ancianos en Barcelona España representado en un 15.6% del total de SARM y 58 % en granjeros de cerdos, así mismo Barrios López M. (15) reportó que de la prevalencia del 10.4% de SARM , el 71% fueron asociadas a la comunidad , se deja la posibilidad de hacer el seguimiento de estos estudiantes para conocer las actividades adicionales que realizan puesto que muchos también trabajan para poder solventar sus necesidades vitales.

La sensibilidad a los antimicrobianos realizados en el presente trabajo como se muestra en el gráfico 3 presentan resistencia a clindamicina y trimetropin sulfametaxazol en 4 cepas de *S. aureus* aislados de las fosas nasales de los estudiante además de las 5 cepas resistentes a cefoxitina, estos resultados de la multirresistencia en *S. aureus* es un factor clave en la evaluación clínico-

terapéutica, además las cepas SARM según Camarena, J y Sanchez, R. (36) indican que presentan en general, resistencia múltiple a varios grupos de antibióticos echo que se encontró en las cepas estudiadas correspondientes a la colonización de las fosas nasales de los estudiantes. El estudio sobre el factor ambiental considerado las variables de asistencia a un establecimiento de salud y el tiempo de permanencia en el último mes, muestra en la tabla 5 que 3 estudiantes estuvieron colonizados con SARM, considerando los estudios de prevalencia de SARM en los establecimientos de salud en diferente áreas de trabajo y ser uno de los factores peligroso que causa lesión o enfermedad según la Oficina Internacional del Trabajo (58) se sugiere incluir más indicadores en estudios posteriores debido a que al asociar con la prevalencia de SARM en nuestro estudio, según el análisis estadístico de Odds ratio y Chi cuadrado de Pearson mostró que no hay asociación con un Intervalo de confianza de 0,147 límite inferior y 5, 788 límite superior, ni significancia estadística con un p-valor = 0,930, sin embargo Villafañe L y Pinilla M. (59) encontraron como principal factor de riesgo la convivencia con personas que laboran en instituciones hospitalarias en un 33,33 %; 6/18.

Se destaca el resultado obtenido en el factor terapéutico como el consumo de antibiótico y tipo de antibiótico con valor de OR 7.152 con Intervalo de confianza de 95% (0,767 límite inferior y 60, 665 límite superior) no está asociada con la colonización de las fosas nasales actuando como un factor protector, mientras que si existe una significancia estadística con un p-valor = 0,048 cercano al 5%, algunos autores [59] indican que el factor asociados a la colonización nasal con *S. aureus* meticilino resistente está el uso de antibióticos en los últimos 3 meses, sin embargo en nuestros resultados, 4 estudiantes informaron haber consumido antibióticos antes del estudio (tabla 6), lo más resaltante es que dentro de los 5 estudiantes que consumieron los antibióticos 2 lo hicieron sin prescripción médica (fig. 2) echo que muestra una adecuada actitud de los estudiantes de microbiología frente a la automedicación superándose lo reportado por Huamán C y Pérez MS (5) , este hecho se debe constatar con estudios actualizados en las otras carreras para tener una certeza del cambio de actitud del autoconsumo de antibióticos. También existen estudio reportados sobre las cepas SAMR que muestra resistencia a otros antibióticos β -lactámicos inclusive a las cefalosporina de cuarta y quinta generación como también a las carbapenémicos, lo cual se ve reflejado en nuestro estudio que dentro de las 5

cepas aislados además de ser resistente a la cefoxitina, 2 estudiantes tiene resistencia a los antibióticos eritromicina, clindamicina y Trimetropin sulfametaxazol , así mismo tres cepas está en el rango de intermedio para eritromicina y dos para ciprofloxacina (gráfico 3 y anexo 10) de este resultado se ve la importancia de la problemática a la multiresistencia y la necesidad de realizar un antibiograma como práctica diaria para el tratamiento. Dentro del factor clínico se encontró que la lesión cutánea es un factor de riesgo de tener la colonización de SARM en las fosas nasales de los estudiantes con un intervalo de confianza al 95% (Inferior 1,565 y superior 86,006) con una probabilidad de error de 0.4%, de igual manera los resultados de tener un problema nasal en los estudiantes del Programa de Microbiología con un intervalo de confianza al 95% (Inferior 1,54 y superior 56,792) con una probabilidad de error de 1,5% mostrándonos asociación, así como la existencia de la significancia estadística en la colonización por SARM en los estudiantes, según las referencias señalan que las heridas pueden ser la fuente de infección con *Staphylococcus spp.* y altas proporciones de heridas son colonizadas por *S. aureus* y MRSA. La colonización nasal por *S. aureus* puede ser una fuente de colonización de heridas por *S. aureus* (67) pudiendo relacionar en nuestro estudio que de 18 estudiantes colonizados con *S. aureus* 5 fueron reportados con SARM (gráfico 2) este resultado nos permite realizar las recomendaciones de una protección ocupacional del estudiante que tiene relación con entidades de salud para evitar la diseminación del SARM y prevenir un problema de salud pública.

6.3 Responsabilidad ética de acuerdo a los reglamentos vigentes

Para el presente estudio se obtuvo la autorización respectiva del Director de Escuela de Formación Profesional de Biología y consentimiento informado de los estudiantes así mismo los estudios se realizaron basados en los códigos éticos durante todo el proceso de la ejecución del trabajo.

CONCLUSIONES

Considerando los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

- 1) El factor ambiental en los indicadores asistencia y tiempo que acudieron a un establecimiento de salud, no están asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes, por lo tanto se rechaza H_1 y se acepta H_0 . Debido a que dentro del estudio se encontró que 3 estudiantes que acudieron a un establecimiento de salud estuvieron colonizados con SARM a diferencia de 2 estudiantes colonizados con SARM no acudieron a ningún establecimiento de salud al igual que el tiempo de permanencia en los establecimientos de salud fueron menores a 4 meses y muchos de los estudiantes solo acudieron por horas lectivas semanales.
- 2) El factor terapéutico en los indicadores de consumo de antibiótico, tipo de antibiótico y consumo de antibiótico con prescripción médica, no está asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales en los estudiantes, por lo tanto se rechaza H_1 y se acepta H_0 . En el estudio se obtuvo que 4 estudiantes del Programa de Microbiología colonizados con SARM consumieron antibiótico y dentro de ellos 3 lo hicieron con prescripción médica, mostrando una conducta adecuada al consumo de antibióticos.
- 3) El factor clínico en los indicadores tener lesión cutánea y tener problema nasal, están asociado con la colonización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología, por lo tanto se acepta H_1 . Evaluado mediante el cuestionario validado por el investigador.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios epidemiológicos sobre SARM con mayor frecuencia.
- Realizar estudios a nivel molecular para determinar SARM-hospitalario y SARM comunitario
- Realizar estudios en diferentes granjas predominantes en la localidad relacionados con la prevalencia de SARM.
- Realizar estudios en trabajadores de salud según la carga de trabajo y el tiempo de hospitalizados.
- Realizar la identificación de portadores nasales de MRSA para reducir la colonización dentro de un centro hospitalario y reducir la tasa de adquisición en los pacientes.
- Evaluar escenarios con altas tasas de infección sobre la resistencia a antibióticos y relacionar a SARM hospitalario y comunitario
- Considerar en otros estudios el factor de riesgo sobre la convivencia en un laboratorio de análisis clínico.
- Promover capacitaciones en los estudiantes de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, sobre las consecuencias de la automedicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cole AM, Tahk S, Oren A, Yoshioka D, Kim YH, Park A, et al. Determinants of Staphylococcus aureus nasal carriage. Clin Diagn Lab Immunol. noviembre de 2001;8(6):1064-9.
2. OMS. Resistencia a los antimicrobianos [internet]. [Citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>
3. MINSA. 3802. Pdf [Internet]. DOCUMENTO TECNICO: LINEAMIENTOS PARA LA VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN DE SALUD. 2016 [citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3802.pdf>
4. OPS/OMS | Cuáles son las 10 principales amenazas a la salud en 2019 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [citado 18 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14916:ten-threats-to-global-health-in-2019&Itemid=135&lang=es
5. Huamán Junco C, Pérez Oré MS. Factores relacionados con la prevalencia de la automedicación en estudiantes de la Universidad Nacional de San Cristobal de Huamanga. Ayacucho, 2013. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga [Internet]. 2013 [citado 16 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/3069>
6. Infecciones por Staphylococcus aureus – infecciones [internet]. Manual MSD versión para público general. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-bacterias-grampositivas/infecciones-por-staphylococcus-aureus>
7. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Facultad de Ciencias Biológicas. Escuela de Formación Profesional de Biología. Currículo 2004 Reajustado. Ayacucho-Perú.
8. Rodríguez EA, Jiménez JN. Factores relacionados con la colonización por Staphylococcus aureus. Iatreia [Internet]. 2015;28(1):66-77. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180533008008>

9. OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [internet]. 2017 [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. García C, Hallin M, Deplano A, Denis O, Sihuíncha M, De Groot R, Gotuzzo E, Jacobs J. *Staphylococcus aureus* Causing Tropical Pyomyositis, Amazon Basin, Peru . 1st ed. Peru. García, C., Hallin, M., Deplano, A., Denis, O., Sihuíncha, M., de Groot, R., ... Jacobs, J. (2013). *Staphylococcus aureus* causing tropical pyomyositis, Amazon Basin, Peru. *Emerging infectious diseases*, 19(1), 123–125. doi:10.3201/eid1901.120819; 2013
11. Mayo Clinic. Infección por SARM - Síntomas y causas. 2019 [Internet]. [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/mrsa/symptoms-causes/syc-20375336>
12. PNUD. La resistencia a antibióticos: una crisis emergente. [Internet]. UNDP. [citado 17 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.undp.org/content/undp/es/home/blog/2019/antimicrobial-resistance--an-emerging-crisis.html>
13. OMS. La falta de nuevos antibióticos ponen en peligro los esfuerzos mundiales para contener las infecciones farmacorresistentes [Internet]. [citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>
14. Santos HB dos. Colonización por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (ÑRSA) e seus fatores asociados, em pacientes clínicos admitidos no Hospital de Clinicas de Porto Alegre. 2009 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/17912>
15. Barrios López Marta. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones por *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad en pediatría. Tesis doctoral 2012. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría.
16. Ruiz de Gopegui Bordes E. Epidemiología molecular y resistencia a los antimicrobianos en *Staphylococcus* spp. En centros sanitarios de Mallorca durante los últimos 15 años (1999-2013) [Internet] [Ph.D. Thesis]. Universitat de les Illes Balears; 2015 [citado 5 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/384005>

17. Moreno Flores Antonio. Factores asociados a la selección clonal de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y quinolonas. Tesis doctoral 2017 universidad de Vigo Escoa Internacional de Doutoramento. 212 pag.
18. Reynaga Sosa, A. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina CC398 en un área con una alta densidad de granja de cerdos [Internet]. 2017 [citado 7 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/187163>
19. Díez CA. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente (SARM) de la unidad de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo abril-diciembre 2015-2017 [citado 7 de marzo de 2020]; Disponible en: http://www.lareferencia.info/vufind/Record/PE_50368e15dab16eb20ed7fb01dcb1648f
20. Gonzales T, Heysen W. Portadores sanos de *Staphylococcus aureus* enterotoxigenico en manipuladores de alimentos de la Ciudad Universitaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2017. Repositorio de Tesis - UNMSM [Internet]. 2019 [citado 8 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/11040>
21. Serra Valdés Miguel Ángel. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. Rev haban cienc méd [Internet]. 2017 Jun [citado 2020 Ago 03] ; 16(3): 402-419. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es.
22. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. *JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. MICROBIOLOGÍA MÉDICA*. 26th ed. e.g. England. McGraw-Hill; 2014.
23. Orenstein A. The Discovery and Naming of *Staphylococcus aureus*. 2006. :2. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/20b7/74960eff5caa566bf4134cfaee0606670bbf.pdf?_ga=2.120912961.87991739.1580395888-1684187946.1580395888
24. Watkins RR, David MZ, Salata RA. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol. septiembre de 2012;61(Pt 9):1179-93.
25. Moreillon P, Que YA, Glauser M. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic shock). In 'Principles and Practice of Infectious

- diseases.'. Published by Churchill Livingstone Pennsylvania. 1 de enero de 2005;2:2333-9.
26. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* julio de 1997;10(3):505-20.
 27. ICMSF. Microbiología de los alimentos. Características de los patógenos microbianos. 1998. Editorial Acribia, S.A.
 28. Staphylococcus.pdf [Internet]. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Staphylococcus.pdf>
 29. Garza R, Zuñiga O, Perea LM. La importancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* en el ambiente intrahospitalario. *Edu. Quim.* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2020 Ene 30] ; 24(1): 8-13. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2013000100002&lng=es.
 30. Coello R, Jimenez J, García M, Arroyo P, Minues D, Fernandez C, et al. Prospective study of infection, colonization and carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a outbreak affecting 990 patients. 1994. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 13: 74-81.
 31. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, Leewen W van, Belkum A Van, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases.* 1 de diciembre de 2005;5(12):751-62.
 32. Kuroda M. et al Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet* 2001;357 (9264): 1225-40.
 33. McCarthy AJ, Lindsay JA. The distribution of mobile genetic elements (MEGs) in MRSA CC398 is associated with both host and country. *Genome Biology and evolution*,3:1164-74. 2011.
 34. Richardsosn EJ, et al Gene Exchange drives the ecological success of a multi-host bacterial pathogen. *Nature Ecology&Evolution* 2018, 2(9): 1468-78.
 35. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med. Intensiva* [Internet]. 2010 Mayo [citado 2020 Ene 30] ; 34(4): 256-267. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912010000400006&lng=es

36. Camarena J, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Sarm.pdf [citado 14 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>
37. De Lencastre H, De Jonge BLM, Mantthews PR, Tomasz A Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:7-24
38. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. 2009. 27(2), 116–129
39. Olmos A, Sanchez R, Navarro JC, Camarena JJ, Birlanga MJ, Nogueira JM. Eficacia del antibiotipado en la detección precoz de brote nosocomial de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Resumen Sesiones nº 17. Reunion de la SEIMC. Madrid. 1997.
40. Abarca G, Herrera ML. Betalatasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio 2001. *Review Medical Hospital* 36(1-2):77-104.
41. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. 2015;17:11-21.
42. Ardanuy C, Cercenado E, Morosini MI, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de Resistencia en Gram positivos. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 2011. ISBN-978-84-615-4094-5.
43. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, et al. *Staphylococcus spp.* En España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos 2008. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 26(5):269-277.
44. Canton R, Ruiz P. Infecciones causadas por bacterias Gram positivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*) *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013. 31(8): 543-551
45. Domínguez MA, Pujol M. Cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su diseminación. *Control de Calidad SEIMC*. Disponible en: <https://www.seimc.org>.
46. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asencio Á, Delgado T, et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. 2008. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 26(5):285-298.
47. Eliecer M, Domínguez MA, Expeleta C, Martínez L, Padilla B, et al. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los

- antimicrobianos de interés nosocomial. Procedimientos en Microbiología Clínica. 2007.
48. Bustos –Martinez JA, Hamdan-Partida A, Gutierrez- Cardenas, M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. 2006. Review Biomedical 17:287-305
 49. Lance R, Gauri S, Richardson AR. Virulence Strategies of the Dominant USA300 Lineage of Community Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). 2012 FEMS Immunological Medical Microbiology 65:5-22
 50. Bannerman TL, Hancock GA, Tenover FC, Miller JM. Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. Marzo de 1995; 33(3): 551-5.
 51. Olmos A, Camarena JJ, Nogueira JM, Navarro JC, Risen J, Sanchez R. Application of an Optimized and Highly Discriminatory Method Based on Arbitrarily Primed PCR for Epidemiologic Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Infections. J Clin Microbiol. 1 de abril de 1998; 36 (4): 1128-1134.
 52. Tamariz J, Agapito J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. Rev Med Hered [Internet]. 2010 Ene [citado 2020 Ene 30]; 21(1): 4-10. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2010000100002&lng=es
 53. Echevarria Zarate Juan, Iglesias Quilca David. Estafilococo Metilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. Rev. Med Hered Internet]. 2003 Oct [citado 2020 Mar 09]; 14(4): 195-203. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2003000400008&lng=es.
 54. Mamani E, Lujan D, Pajuelo G. perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue – An Fac Med | *Staphylococcus Aureus* | Epidemiología 2006[Internet]. Scribd. [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/3100379/Perfil-de-sensibilidad-y-resistencia-de-Staphylococcus-aureus-Experiencia-en-el-Hospital-Nacional-Hipolito-Unanue-An-Fac-Med>
 55. Seas C, Hernandez K, Ramos R, Bazan E, Rodriguez I, Torres A, et al. Oxacillin-resistant and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Lima, Peru. Infect Control Hosp Epidemiol. febrero de 2006;27(2):198-200.

56. Echevarria J. El problema del *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina. *Revista Medica Herediana*. enero de 2010;21(1):1-3.
57. Sandival-Ampuero G, Mucching-Toscano S, Champi-Merino R, Alvarado-Gamarra AG. Colonización simultánea por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus* resistente a vancomicina. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 19 de junio de 2015;32(2):400-1
58. Oficina Internacional del trabajo Ginebra. *wcms_112584.pdf* [Internet]. Factores ambientales en el lugar de trabajo.2001 [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/normativeinstrument/wcms_112584.pdf
59. Villafañe Ferrer LM y Pinilla Pérez M. Variación en el estado de portación nasal de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (sasm) en estudiantes de bacteriología. 1 de diciembre de 2013 [citado 30 de enero de 2020]; Disponible en: <http://siacurn.curnvirtual.edu.co:8080/xmlui/handle/123456789/962>
60. Chen C-J, Hsu K-H, Lin T-Y, Hwang K-P, Chen P-Y, Huang Y-C. Factors Associated with Nasal Colonization of methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among Healthy Children in Taiwan. *J Clin Microbiol*. enero de 2011;49(1):131-7.
61. Boletín Informativo GREBO. Resultados del proyecto: "Impacto Clínico y Económico de la Resistencia Bacteriana en hospitales del Distrito":-No.-S1-2010.pdf [Internet]. [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.grupogrebo.org/wp-content/uploads/2019/07/Boletin-No.-S1-2010.pdf>.
62. Taylor AR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Prim Care*. septiembre de 2013;40(3):637-54.
63. Laboratory Testing | MRSA | CDC [Internet]. 2019 [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mrsa/lab/index.html>.
64. Matta R, Hallit S, Hallit R, Bawab W, Rogues A-M, Salameh P. Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: A multicenter retrospective study in Lebanon. *J Infect Public Health*. . junio de 2018;11(3):405-11.
65. Crespo MP. La lectura interpretativa del antibiograma: Una herramienta para predecir la resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología de rutina. *Colombia Médica* [Internet]. [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en:

- <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/241>
66. Castellano González Maribel J, Perozo-Mena Armindo J. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera* [Internet]. 2010 Jun [citado 2020 Mar 10]; 38(1): 18-35. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003&lng=es.
67. Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. C.G.Malbran". Método de determinación de sensibilidad antibiótica por difusión. 2012. Pdf [Internet]. [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/02->
68. Taroco R, Seija V, Vignoli R. Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica. *BacteCEFA36*. pdf [internet]. [citado 10 de marzo de 2020]. disponible en: <http://higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA36.pdf>.
69. Cauwelier B, Gordts B, Descheemaeker P, Van Landuyt H. Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin (30 μ g) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:389-92
70. Almeida GCM, dos Santos MM, Lima NGM, Cidral TA, Melo MCN, Lima KC. Prevalence and factors associated with wound colonization by *Staphylococcus* spp. And *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients in inland northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 13 de junio de 2014;14:328.
71. Definición de Factores » Concepto en Definición ABC [Internet]. [citado 12 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.definicionabc.com/general/factores.php>
72. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 2006 Mc Graw-Hill. 4ta edición.
73. Tema4. El método observacional.pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www4.ujaen.es/~eramirez/Descargas/tema4>
74. Ochoa C. Muestreo probabilístico: muestreo aleatorio simple [Internet]. [citado 13 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.netquest.com/blog/es/blog/es/muestreo-probabilistico-muestreo-aleatorio-simple>
75. Romera AM, Molina E. Valor del conocimiento pedagógico para la docencia en educación secundaria: diseño y validación de un cuestionario

2017. pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/estped/v43n2/art11.pdf>
76. Mayaute LME. Cuantificación de la validez de contenido por criterio de jueces. 1. 1988;6(1-2):103-11.
77. Ruiz C. Programa Interinstitucional Doctorado en Educación. CONFIABILIDAD. 2015. pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://200.11.208.195/blogRedDocente/alexisduran/wp-content/uploads/2015/11/CONFIABILIDAD.pdf>
78. López-Jacome Luis Esaú, Hernández- Duran Melissa, Colín-Castro Claudia Adriana, Ortega-Peña Silvestre* Guillermo Cerón-Gonzales Guillermo, Franco-Cendejas Rafael. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invdis/ir-2014/ir141b.pdf>
79. MINSA. Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos de obtención de muestras para el diagnóstico bacteriológico en infecciones intrahospitalarias. 2001. pdf [Internet]. [citado 13 de marzo de 2020]. Disponible en: [Manual_de_procedimientos_bacteriológicos_en_infecciones_intrahospitalarias20190716-19467-1s8gfxd.pdf](#)
80. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LA PRUEBA DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA POR EL MÉTODO DE DISCO DIFUSIÓN. Serie de normas técnicas N°30.2002. pdf [Internet]. [citado 12 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/manual%20sensibilidad%20ad%202.pdf>
81. Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS “Dr. C. G. Malbrán”. NOVEDADES-CLSI-2017.pdf [Internet]. [citado 11 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/01/NOVEDADES-CLSI-20172.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1: Matriz de consistencia

TÍTULO: FACTORES ASOCIADOS A LA COLONIZACIÓN DE *Staphylococcus aureus* METICILINO RESISTENTE EN FOSAS NASALES DE LOS ESTUDIANTES DEL PROGRAMA DE MICROBIOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA AYACUCHO, 2019.

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>Problema general</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Existirá asociación de los factores ambiental, terapéutico y clínico con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho 2019? <p>Problemas Específicos</p> <p>1. ¿Existirá asociación del factor ambiental con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en</p>	<p>Objetivo general</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la asociación de los factores ambiental, terapéutico y clínico con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho 2019. <p>Objetivos específicos</p> <p>1. Determinar la asociación del factor ambiental con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de microbiología.</p>	<p>Hipótesis general</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los factores ambiental, terapéutico y clínico están asociados con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho 2019. <p>Hipótesis específicos</p> <p>1. El factor ambiental está asociado con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.</p>	<p>Variable 1:</p> <p><i>Colonización de Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente.</p> <p>Variable 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Factor ambiental</i> - <i>Factor terapéutico</i> - <i>Factor clínico</i> 	<p>Tipo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> . Aplicada . Descriptivo correlacional . Prospectivo <p>Diseño de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> . No experimental . Transversal <p>Población</p> <p>. Todos los estudiantes matriculados del Programa de Microbiología de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en número de 130.</p> <p>Muestra</p> <p>La muestra a estudiar estará conformada por 97 estudiantes.</p> <p>Muestreo: estratificado simple</p>

<p>fosas nasales en estudiantes del Programa de microbiología?</p> <p>2. ¿Existirá asociación del factor terapéutico con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología?</p> <p>3. ¿Existirá asociación del factor clínico con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología?</p>	<p>2.Determinar la asociación del factor terapéutico con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales de los estudiantes del Programa de Microbiología.</p> <p>3.Determinar la asociación del factor clínico con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.</p>	<p>2.El factor terapéutico está asociado con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.</p> <p>3. El factor clínico está asociado con la colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología</p>	<p>Ámbito de estudio:</p> <p>Laboratorio de microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNSCH.</p> <p>Análisis de datos</p> <p>Encuesta</p> <p>Instrumento: cuestionario</p> <p>Validación por juicio de expertos.</p> <p>Prueba piloto</p> <p>Aislamiento de <i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Análisis estadístico</p> <p>Prueba de Frecuencia, Chi cuadrado de Pearson para variables categóricas, y Odds ratio, según el paquete estadístico necesario.</p>
--	---	---	---

ANEXO 2
Instrumentos validados

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CUESTIONARIO

Estimado estudiante, el presente cuestionario es para determinar los **FACTORES ASOCIADOS A LA COLONIZACIÓN DE *Staphylococcus aureus* METICILINO RESISTENTE EN FOSAS NASALES DE LOS ESTUDIANTES DEL PROGRAMA DE MICROBIOLOGÍA**. Si está de acuerdo, favor de responder las siguientes preguntas marcando con una equis (x) en los espacios de los paréntesis o respondiendo en los espacios en blanco.

I. DATOS GENERALES

1. Fecha de nacimiento:
2. **Sexo:** Masculino (), femenino ()

II. Factor ambiental

3. ¿En cuál de los establecimientos usted estuvo realizando sus prácticas de laboratorio antes de participar en el presente estudio?
 - a. Hospital ()
 - b. Hospital II de EsSalud ()
 - c. Centro de Salud ()
 - d. Clínica ()
 - e. Laboratorio del Área Académica de microbiología ()
4. ¿Cuál es el tiempo en el que estuvo realizando sus prácticas de laboratorio en el establecimiento que señaló?

Días.....

Mes.....

II. Factor terapéutico

5. ¿Ha consumido usted antibiótico(os) en los últimos 6 meses?

a) Sí ()

b) No ()

6. ¿Qué antibiótico(os) que a continuación se detallan consumió usted?

a. Cefoxitina ()

b. Oxacilina ()

c. Vancomicina ()

d. Ciprofloxacina ()

e. Eritromicina ()

f. Clindamicina ()

g. Trimetropin sulfametaxazol ()

h. No recuerda ()

7. ¿Usted consumió el antibiótico con prescripción médica?

a. Si ()

b. No ()

III. Factor clínico

8. ¿Usted ha sido hospitalizado o tubo un familiar hospitalizado al cual visito en los últimos tres meses?

a. Si ()

b. No ()

9. ¿Tubo usted alguna lesión cutánea en el último mes?

a. Si ()

b. No ()

10. ¿Sufre usted de enfermedad nasal como rinitis o sinusitis?

a. Si ()

b. No ()

GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN

Criterio de validez con V de Ayquen

Jurado N°	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11
1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2	1.00	0	1.00	1.00	1.00	0.75	1.00	0.75	1.00	1.00	1.00
3	1.00	1.00	1.00	1.00	0	1.00	1.00	0	0	1.00	1.00
4	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0	0	1.00	1.00
5	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0	1.00	1.00
TOTAL	1.00	0.80	1.00	1.00	0.80	0.95	1.00	0.55	0.40	1.00	1.00
0.86											

V de Ayquen

Mínimo Valor	1
Número de categoría	4

Prom.	0.86
-------	------

Coeficiente de confiabilidad Kuder-Richardson

ID	SEXO	ESTABL ECIMIEN TO	TIEM PO	ANTI BIOTI CO	TIPO	PRES CRIPC IÓN	HOSPI TALIZA DO	CUTA NEA	NASA L		
1	1	0	0	0	0	1	1	1	1		4
2	1	1	1	0	0	1	1	0	1		5
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
4	0	0	0	0	0	1	1	1	1		4
5	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
7	1	0	0	1	1	1	1	1	0		5
8	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
9	0	1	1	0	0	1	1	1	1		6
10	0	1	1	1	1	1	1	1	1		8
11	0	1	1	0	0	1	1	1	1		6
12	1	0	0	0	0	0	1	1	1		3
13	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
14	0	0	0	0	0	1	1	1	1		4
15	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
16	1	0	0	0	0	0	1	0	0		1
17	0	0	0	0	0	0	0	0	1		1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
19	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
21	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
22	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
23	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
24	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1		8
27	1	1	1	1	1	0	1	1	1		7
28	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
29	1	1	1	0	0	0	0	0	0		2
30	0	0	0	1	1	1	1	1	1		6
	p	0.4	0.4	0.67	0.67	0.83	0.93	0.87	0.90	Vt	3.95
	q=1- p	0.60	0.60	0.33	0.33	0.17	0.07	0.13	0.10		
	p*q	0.24	0.24	0.22	0.22	0.14	0.06	0.12	0.09	1.33	
					KR(8)	0.76					

ANEXO 3
Consentimiento informado

Sr. Srta:

Ud. ha sido seleccionado(a) a ser partícipe del trabajo de investigación titulado Estimado estudiante, el presente cuestionario es para determinar los **FACTORES ASOCIADOS A LA COLONIZACIÓN DE *Staphylococcus aureus* METICILINO RESISTENTE EN FOSAS NASALES DE LOS ESTUDIANTES DEL PROGRAMA DE MICROBIOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA AYACUCHO, 2019.** Si está de acuerdo, favor de responder las siguientes preguntas marcando con una equis (x) en los espacios de los paréntesis o respondiendo en los espacios en blanco.

Para el estudio, Usted deberá responder algunas preguntas y también le solicitaremos algunos datos generales.

El objetivo de esta carta es informarle a cerca del estudio, antes que Ud. Confirme su disposición a colaborar con la investigación.

Es importante que usted sepa que su anonimato está garantizado. La Investigación mantendrá total confidencialidad con respecto a cualquier información obtenida en este estudio ya que su nombre no aparecerá en ningún documento ni en la base de datos que utilizaremos. Los datos obtenidos serán utilizados exclusivamente para los fines de la investigación, de manera agregada, vale decir, no individualmente.

Su participación en este estudio no conlleva ningún riesgo. Si surgen dudas durante el llenado del presente cuestionario, no dude contactar a la persona responsable del mismo, Nilda Aurea apayco Espinoza, e-mail: nildajana@hotmail.com.

Fecha:

Firma:

Muchas gracias por su participación.

ANEXO 4
Resultados de laboratorio

	Sin crecimiento	Con crecimiento
Crecimiento bacteriano: colonias amarillas rodeadas de una zona del mismo color	79	18

Tinción de Gram:

Cocos Gram positivo: 18 muestras.

Pruebas bioquímicas de orientación:

	Positiva
Prueba de la catalasa	18
Prueba de la coagulasa	18

Antibiograma para *Staphylococcus aureus*:

Discos antibióticos	Sigla	Contenido de disco µg	Sensible	intermedia	resistente
Cefoxitina	FOX	1	22	5	0
Oxacilina	Ox	1	13	0	0
Vancomicina	VA	30	15	0	1
Ciprofloxacina	CIP	15	21	0	2
Eritromicina	E	15	23	2	3
Clindamicina	CC	1	21	2	1
Trimetropin sulfametaxazol	SXT	25	16	2	1

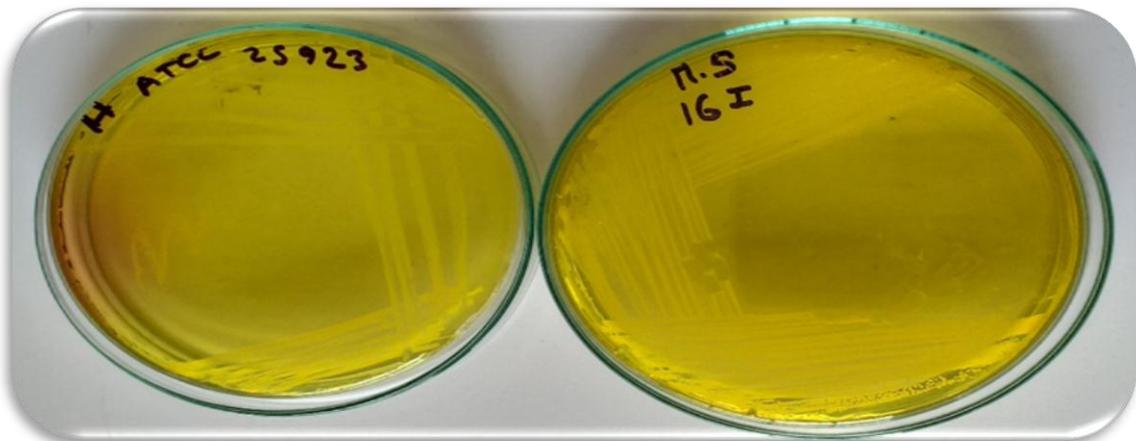
ANEXO 5

Toma de muestra en el laboratorio de microbiología de la Facultad de Ciencia Biológicas de la UNSCH



ANEXO 6

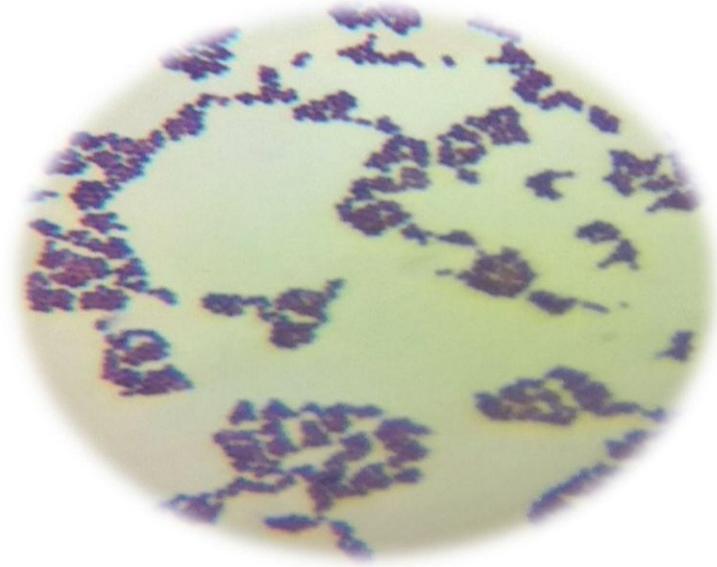
Fermentación del manitol



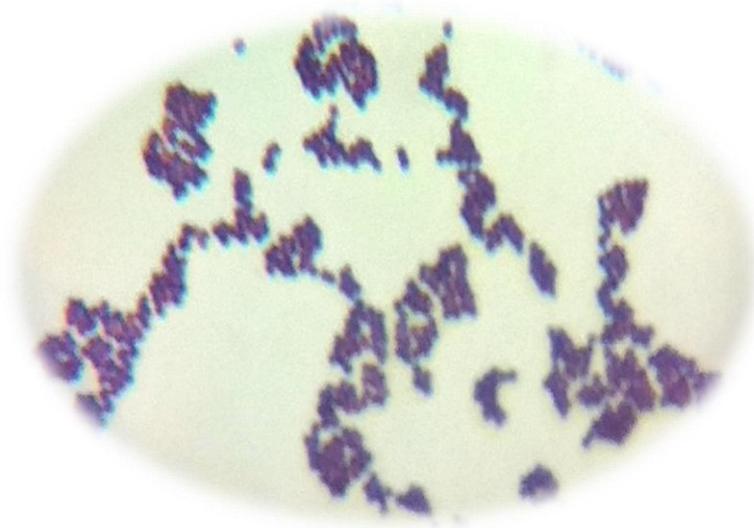
Comparación de la fermentación del manitol salado con una cepa ATCC en agar manitol salado.

ANEXO 7

Observación microscópica



Bacterias Gram positivas (cocos agrupados en racimos)



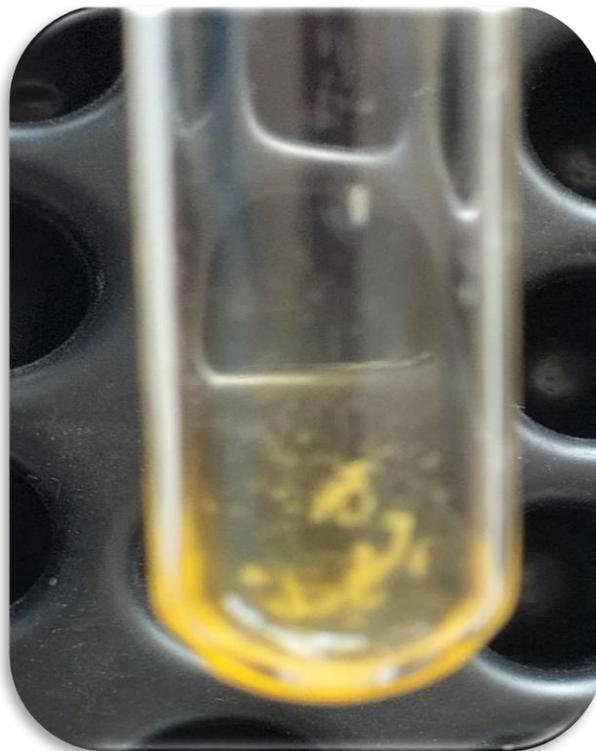
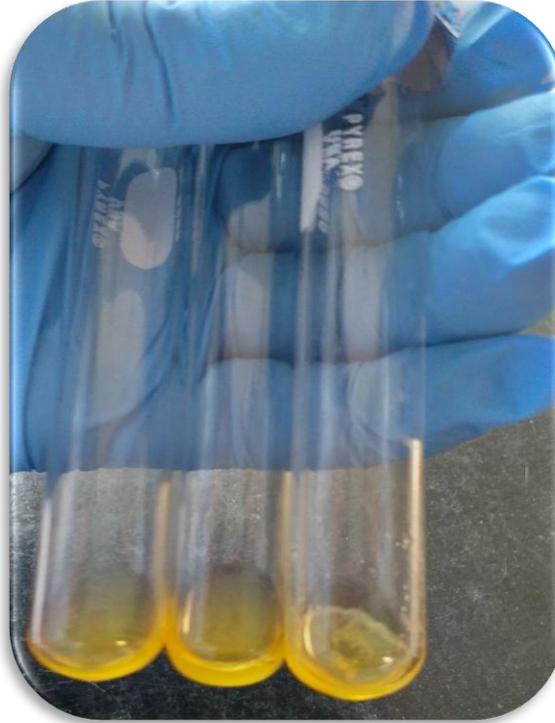
ANEXO 8

Prueba de la catalasa



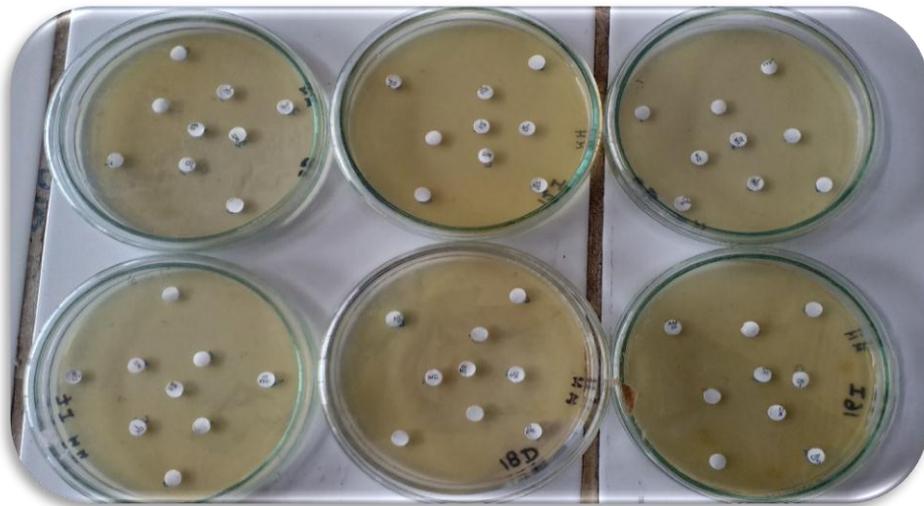
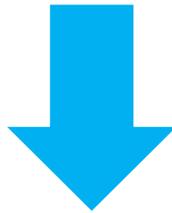
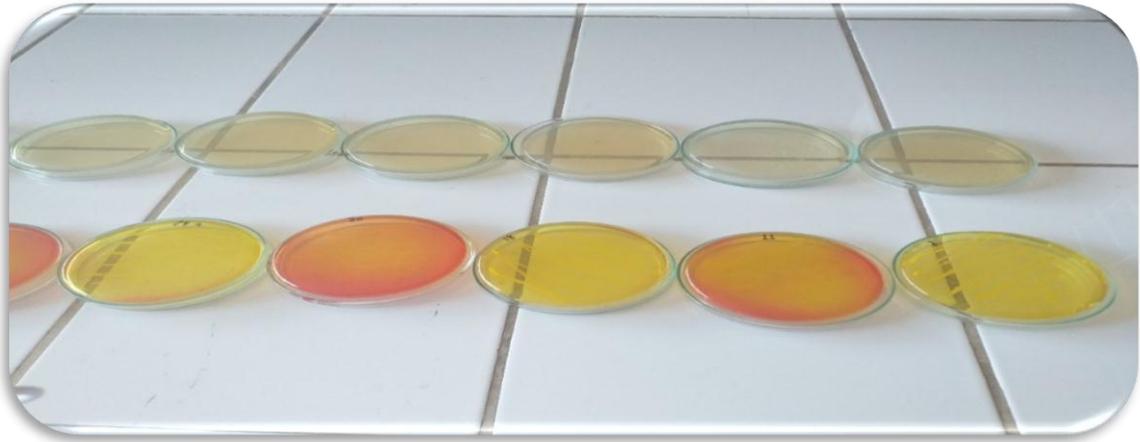
ANEXO 9

Prueba de la coagulasa



ANEXO 10

Prueba de sensibilidad antibiótica (método de Kirby Bauer)



ANEXO 11

Formación de los halos de inhibición

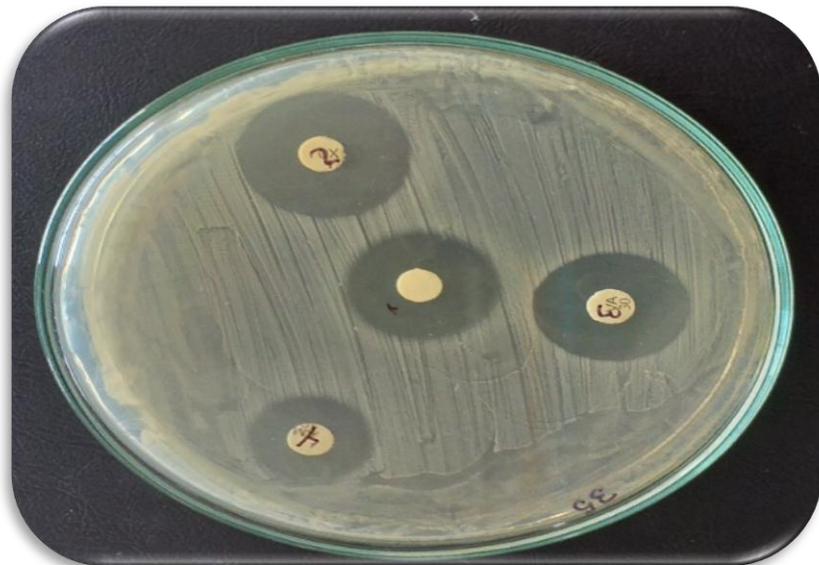
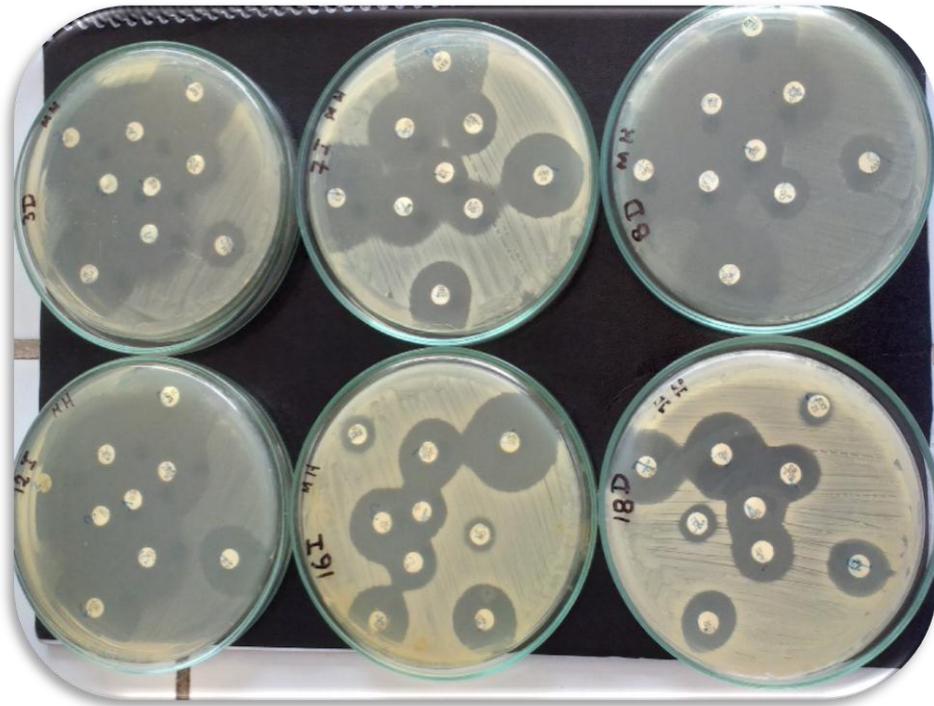


Ilustración 1: el halo N°4 muestra la resistencia a cefoxitina con un halo de inhibición < 21mm.

ANEXO 13

Base de datos de los factores asociados a la colonización de *Staphylococcus aureus* en fosas nasales en estudiantes del Programa de Microbiología.

ID	SEXO	ESTABLECIMIENTO	TIEMPO	ANTIBIOTICO	TIPO	PRESCRIPCIÓN	HOSPITALIZADO	CUTÁNEA	NASAL	COLONIZACIÓN NASAL	SARM
1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1
4	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
5	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
6	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
7	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
10	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
11	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1
13	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
14	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
15	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
16	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
17	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1
18	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1
25	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1
29	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
30	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
31	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
32	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1
33	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
34	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
36	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
38	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

ID	SEXO	ESTABLECIMIENTO	TIEMPO	ANTI BIOTICO	TIPO	PRESCRIPCIÓN	HOSPITALIZADO	CUTÁNEA	NASAL	COLONIZACION NASAL	SARM
39	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
40	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
42	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
43	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
44	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
45	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
46	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
49	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
50	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
52	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
53	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
54	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1
55	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
58	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
59	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1
60	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
61	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1
62	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
64	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
65	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
66	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
67	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
68	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
71	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
73	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1
76	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
77	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

ID	SEXO	ESTABLECIMIENTO	TIEMPO	ANTI BIOTICO	TIPO	PRESCRIPCIÓN	HOSPITALIZADO	CUTÁNEA	NASAL	COLONIZACION NASAL	SARM
78	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
82	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
83	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1
84	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
85	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
90	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
92	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
94	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
96	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
97	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1