



RESISTENCIA A DAPTOMICINA Y LINEZOLID EN *Staphylococcus aureus*.

MAYRA ALEXANDRA GAVIRIA MALDONADO

LAURA DANIELA MAHECHA APONTE

ESTUDIANTES DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

**PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO
DE:**

BACTERIÓLOGA

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

2021



RESISTENCIA A DAPTOMICINA Y LINEZOLID EN *Staphylococcus aureus*.

MAYRA ALEXANDRA GAVIRIA MALDONADO

LAURA DANIELA MAHECHA APONTE

ESTUDIANTES DE BACTERIOLOGÍA

APROBADO POR:

**BEATRIZ ELENA ARIZA
AYALA MSc
DIRECTORA**

**ALBA ALICIA TRESPALACIOS
RANGEL MSc.PhD
CODIRECTORA**

**SANDRA GUALTEROS
PAR EVALUADOR**

**DIANA PANESSO
PAR EVALUADOR**

NOTA DE ADVERTENCIA

ARTÍCULO 23 DE LA RESOLUCIÓN N° 13 DE JULIO DE 1946.

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vean en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a Dios por ser esa motivación espiritual cada día y por poner personas maravillosas en mi camino.

A mis padres Sandra y Alberto por creer en mí desde siempre, por estar a mi lado apoyándome tanto académica como deportivamente y por darme fuerzas cuando siento que las cosas se ponen difíciles. Gracias infinitas, expresarles todo lo que significan para mi es poco.

A mi hermana Anny quien es el vivo reflejo de que todo es posible con esfuerzo y perseverancia. Eres mi inspiración para seguir trabajando cada día en mis sueños.

A Cristian, gracias por recordarme que soy capaz de lograr cada cosa que me propongo, por entenderme, por estar siempre y por tener paciencia.

A Laura Mahecha, gracias por aventurarte conmigo en este trabajo, por tu dedicación y por ser apoyo cuando me sentía perdida.

A las doctoras Beatriz Ariza y Alba Alicia Trespalacios por brindarnos su conocimientos y confianza en la realización de este trabajo.

Finalmente, al atletismo que me ha hecho fuerte y perseverante.

Mayra Alexandra Gaviria Maldonado.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por estar para mí siempre, ayudándome a enfrentar y superar todos los retos que se me han presentado, a ellos siempre gracias por ser mi fortaleza y por ser ese ejemplo de entrega y perseverancia.

A mis hermanas María Paula y Mary, quienes han sido una gran fuente de apoyo, perseverancia e inspiración para seguir logrando grandes cosas como ellas. A Locky y a Katia.

A Luisa y a Ana quienes siempre estuvieron escuchándome y apoyándome en los momentos más difíciles de mi carrera, a ellas y a demás compañeros agradezco su compañía y su aporte en mi proceso académico.

A Sebastián Gómez, quien jamás dejó de darme palabras de aliento para hacer que tuviera más confianza en mi conocimiento y en todas mis capacidades, gracias porque siempre me escuchaste cuando te necesité y porque nunca me dejaste sola.

A Mayra Gaviria, quien confió en mí para lograr hacer un buen trabajo de grado, gracias por tu paciencia y entrega.

A mi tío Germán, a quien pienso y agradezco todos los días por confiar en mí y ser pieza fundamental para que mi proceso universitario fuera posible.

A las doctoras Beatriz Ariza y Alba Alicia Trespalacios a quienes admiro y agradezco por darnos la oportunidad de realizar el trabajo de grado y por ser nuestra guía en este gran proceso.

Laura Daniela Mahecha Aponte.

Tabla de contenido

1. Introducción	8
2. Planteamiento del problema y justificación	12
3. Objetivos	15
3.1 Objetivo general	15
3.2 Objetivos específicos	15
4. Marco conceptual	15
4.1 Agente etiológico: <i>Staphylococcus aureus</i>	18
4.2 Mecanismo de acción de daptomicina y linezolid	19
4.3 Mecanismo de resistencia o no susceptibilidad de <i>Staphylococcus aureus</i> a daptomicina y linezolid	22
4.4 Pruebas para determinar susceptibilidad o resistencia a daptomicina y linezolid	24
5. Antecedentes	26
6. Metodología	28
7. Resultados	29
7.1 Identificación y selección de artículos	29
7.2 Características de los artículos incluidos	30
7.3 Resultados y discusión de la actividad antimicrobiana de <i>S. aureus</i> a daptomicina y linezolid.	41
7.3.1 Situación de actividad antimicrobiana de <i>S. aureus</i> a daptomicina en Latinoamérica.	41
7.3.2 Situación de actividad antimicrobiana de <i>S. aureus</i> a linezolid en Latinoamérica.	44
7.3.3 Situación de actividad antimicrobiana de <i>S. aureus</i> a daptomicina en Estados Unidos.	48
7.3.4 Situación de la actividad antimicrobiana de <i>S. aureus</i> a linezolid en Estados Unidos.	53
7.4 Mecanismos de no susceptibilidad o resistencia reportados en daptomicina y linezolid para <i>Staphylococcus aureus</i> ...	57
7.4.1 Mecanismos de no susceptibilidad reportados en daptomicina para <i>Staphylococcus aureus</i> .	57
7.4.2 Mecanismos de resistencia reportados en linezolid para <i>Staphylococcus aureus</i> ...	60

8. Conclusiones	63
9. Bibliografía	64

1. Introducción

Staphylococcus aureus es un microorganismo que reside en la piel y las mucosas nasales con potencial patógeno para causar una variedad de infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital. La frecuencia de estas infecciones va en aumento y su tratamiento es cada vez más difícil. La capacidad de *S. aureus* para formar biopelículas y la aparición de aislamientos resistentes a múltiples antibióticos son las principales razones que determinan el desafío en el tratamiento de estas infecciones. La capacidad infecciosa de *S. aureus* y su éxito como patógeno está relacionada con la expresión de factores de virulencia, entre los que se destaca la producción de un gran número de toxinas (1). Esta bacteria puede residir e infectar una amplia gama de tejidos del huésped, desde superficiales como la piel hasta tejidos más profundos como el tracto gastrointestinal, el corazón y los huesos. Debido a su capacidad para adaptarse, *S. aureus* utiliza redes reguladoras complejas para detectar diversas señales que le permiten adaptarse a diferentes entornos y modular la virulencia (1,2).

El tratamiento inicial para infecciones por *Staphylococcus aureus* es oxacilina, pero la resistencia a este antibiótico sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo y un desafío terapéutico. Después de más de 50 años de uso clínico, las guías de tratamiento indican que la vancomicina sigue siendo el tratamiento adecuado para tratar las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), la mayoría de los médicos utilizan vancomicina como terapia de uso restringido de las infecciones sistémicas causadas por MRSA, como se describe en las directrices de tratamiento actuales de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA). (3) Vancomicina debe usarse siempre que el paciente responda clínica y microbiológicamente al tratamiento. Si bien el punto de corte CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) define el límite superior del rango de susceptibilidad definido por el laboratorio, revisiones recientes (4) han llamado la atención sobre el aumento de los fracasos del tratamiento en CIM <2 ug/ml. y sugieren que se considere una terapia alternativa cuando una CIM de vancomicina es <1 µg / ml.

Cabe resaltar que existen terapias alternativas cuando se encuentra resistencia a vancomicina y se han comercializado agentes antimicrobianos que han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento de MRSA

en base a ensayos clínicos controlados entre ellos se encuentran linezolid y daptomicina. (5). Estos antibióticos son utilizados cuando ya no es efectiva la vancomicina y cuando se quiere evitar su uso. Es importante saber que, desde la década de 1960, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), se ha diseminado a nivel mundial y se ha convertido en una de las principales causas de infecciones bacterianas tanto en el ámbito sanitario como comunitario. Sin embargo, existe una marcada variación geográfica en la carga de MRSA debido a varios factores, incluidas las diferencias en las prácticas de control de infecciones locales y las características específicas de patógenos de los clones circulantes (6).

Una importante contribución al éxito de *S. aureus* como patógeno, es la plétora de factores de virulencia que manipulan las respuestas inmunes innatas y adaptativas del huésped que genera el desarrollo de la infección. Muchos de estos factores de virulencia inmunomoduladores son toxinas secretadas, cofactores para activar los zimógenos del huésped y exoenzimas (7). Las toxinas secretadas como las toxinas formadoras de poros y los superantígenos son altamente inflamatorias y pueden causar la muerte de las células leucocitarias por citólisis y delección clonal, respectivamente (7). La coagulasa y estafiloquinasa son cofactores que secuestran el sistema de coagulación del huésped. Las exoenzimas, incluidas nucleasas y proteasas, escinden e inactivan varias moléculas de vigilancia y defensa inmunitaria, como factores del complemento, péptidos antimicrobianos y receptores de superficie que son importantes para la quimiotaxis leucocitaria (7).

Los principales blancos de acción de los antibióticos generados para atacar a los estafilococos son (i) la envoltura celular, (ii) el ribosoma y (iii) los ácidos nucleicos (8). La resistencia puede desarrollarse por transferencia horizontal de determinantes de resistencia codificados por elementos genéticos móviles, es decir, plásmidos, transposones o por mutaciones en genes cromosómicos.

La resistencia adquirida horizontalmente puede ocurrir por uno de los siguientes mecanismos: (i) modificación e inactivación enzimática del antibiótico, (ii) modificación enzimática del sitio de unión del antibiótico, (iii) salida del antibiótico, (iv) mecanismos de derivación que implican la adquisición de una nueva diana resistente al antibiótico, (v) desplazamiento del antibiótico para proteger el blanco de acción.

Y la adquisición de resistencia por mutación, puede resultar de (i) la alteración de la diana del antibiótico que evita que el inhibidor se una, (ii) la desrepresión de bombas de flujo de resistencia a múltiples antibióticos codificadas cromosómicamente y (iii) múltiples mutaciones escalonadas que alteran la estructura y composición de la pared celular y / o membrana para reducir el acceso del antibiótico a su blanco de acción (1,8).

Para el tratamiento de *Staphylococcus* además de oxacilina, se encuentran otros antibióticos tales como: Lincosamidas (clindamicina), Antagonistas del folato ((trimetoprim-sulfametoxazol) (TMP-SMX)), Tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), y de última generación como oxazolidinonas (linezolid), Lipopéptidos cíclicos (daptomicina), Gliciliclinas (tigeciclina), Glucopéptido (telavancina) y Cefalosporinas (ceftarolina y ceftobiprole) (9,10).

Sin embargo, las directrices de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan la vancomicina como agente de primera línea contra MRSA para infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, neumonía extrahospitalaria, neumonía y en general IAAS (Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud), endocarditis infecciosa, bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las anteriores y profilaxis antibacteriana perioperatoria (11). La vancomicina es un antibiótico glicopéptido que se usa para el tratamiento de infecciones bacterianas grampositivas. Tradicionalmente, se ha utilizado como droga de último recurso; sin embargo, los aislados clínicos de resistente a la meticilina de *Staphylococcus aureus*, aislamientos con susceptibilidad reducida a vancomicina VISA (vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) y más recientemente con alto nivel resistencia a la vancomicina VRSA (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*) se han descrito en la literatura clínica. El mecanismo de acción bioquímico de la vancomicina se basa en la alta afinidad de este antibiótico por el residuo de D-ala-D-ala, un componente ubicuo del precursor de la pared celular bacteriana, el lípido II (12). El mecanismo de resistencia de *Staphylococcus aureus* a vancomicina es caracterizada por un engrosamiento anormal de la pared celular, presente en las cepas VISA, y resistencia de alto nivel, mediada por el operón *vanA*, que provoca el reemplazo de residuos terminales D-ala-D-ala por D-ala-D-lac, disminuyendo su afinidad por el antibiótico. (13) La vancomicina puede resultar siendo efectiva para el

tratamiento, aunque representa un problema debido a que causa nefrotoxicidad, la cual es un evento adverso significativo asociado con la vancomicina que es reversible en la mayoría de los casos (14). La nefrotoxicidad asociada a la vancomicina se ha definido generalmente como cambios desde el valor basal en la creatinina sérica (SCr) o el aclaramiento de creatinina (CrCl) (15). La LRA (Lesión renal aguda) en la práctica clínica a menudo se define sobre la base de los criterios RIFLE (Riesgo, lesión, fracaso, pérdida de la función y enfermedad renal en etapa terminal). El impacto clínico de la nefrotoxicidad asociada a la vancomicina puede ser difícil de determinar debido a las diferentes definiciones de nefrotoxicidad, las dificultades relacionadas con la evaluación de la recuperación y los datos limitados sobre los resultados clínicos de los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad. Varios metanálisis han evaluado diferentes factores que impulsan la nefrotoxicidad asociada con la terapia con vancomicina. Un metanálisis de 15 estudios que utilizaron datos de pacientes con concentraciones mínimas de vancomicina (<15 frente a ≥ 15 mg / L) mostró que la nefrotoxicidad se produjo en promedio 4-17 días después del inicio de la terapia con vancomicina, y que la incidencia varió de 5 al 43% con la amplia variación que refleja las características de la población, en particular aquella que se encuentra hospitalizada en unidad de cuidados intensivos (UCI).

Elyasi y colaboradores (16), revisaron 81 estudios en total y 57 en humanos y determinó que la nefrotoxicidad asociada a la vancomicina era común en individuos con factores de riesgo predisponentes concomitantes. Algunos de los factores de riesgo bien estudiados incluyeron niveles altos de vancomicina (> 20 mg / L) o dosis (> 4 g / día), tratamiento con agentes nefrotóxicos concomitantes, terapia prolongada (> 7 días) y estadía prolongada en la UCI. La nefrotoxicidad asociada a la vancomicina fue rara en pacientes sin factores predisponentes y en su mayor parte fue un efecto adverso reversible, la función renal se recupera en la mayoría de los pacientes con nefrotoxicidad asociada a la vancomicina después de la suspensión de la vancomicina. Sin embargo, los pacientes con nefrotoxicidad tienden a tener peores resultados que aquellos cuya función renal se modifica mínimamente durante el tratamiento con vancomicina. Los datos muestran que los pacientes con nefrotoxicidad tienen estancias hospitalarias prolongadas y es más probable que requieran tratamiento con antibióticos adicionales y / o diálisis (17). La vancomicina aun y con sus limitaciones se utiliza como

tratamiento, sin embargo, se han presentado resistencias, obligando el uso de nuevos antibióticos.

Uno de los antibióticos principales es daptomicina el cual es un lipopéptido dirigido a la membrana de último recurso aprobado para el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes a antibióticos como bacteriemia e infecciones relacionadas con implantes. Aunque los casos de resistencia a este antibiótico son raros, un número creciente de estudios clínicos, *in vitro* y en modelos animales informan del fracaso del tratamiento, en particular contra *Staphylococcus aureus* (2).

Adicionalmente, otro antibiótico contra *Staphylococcus aureus* es linezolid el cual puede considerarse como el primer miembro de la clase de antibióticos oxazolidinona (18). El compuesto es un antibiótico sintético que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión al ARNr. También inhibe la creación del complejo de iniciación durante la síntesis de proteínas, lo que puede reducir la longitud de las cadenas peptídicas desarrolladas y disminuir la velocidad de reacción de elongación de la traducción (6). Linezolid ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, incluidos los casos con bacteriemia concurrente; neumonía adquirida en el hospital e infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aislamientos de *S. aureus* sensible a *meticilina* (MSSA) y resistente a *meticilina* (MRSA); neumonía adquirida en la comunidad causada por *S. pneumoniae* , incluidos casos con bacteriemia simultánea y meningitis neumocócica causada por *S. pneumoniae* resistente a penicilina (18). La resistencia más frecuente se da por la mutación G2576T, la cual se asocia con el uso prolongado de tratamiento antibiótico combinado con linezolid (18,19).

2. Planteamiento del problema y Justificación

La creciente resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un problema apremiante que de no combatirse a tiempo puede comprometer la salud de las generaciones futuras, con un retorno a la era preantibiótica (20). Teniendo en cuenta la situación de resistencia bacteriana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea un plan de acción que incluye mejorar el

conocimiento y la comprensión de la resistencia antimicrobiana en los ámbitos locales y nacionales, la vigilancia de su incidencia, la optimización del grupo de antibióticos y el desarrollo de medidas de contención (21).

Es importante tener en cuenta que dentro de las bacterias Gram positivas *Staphylococcus aureus* constituye una grave amenaza para la salud pública, ya que este tipo de microorganismo presenta diversos mecanismos de resistencia frente a los agentes utilizados, hoy en día, en la práctica clínica (22) y por tanto es considerado un patógeno de gran importancia en el medio ambiente hospitalario. En una revisión reciente, las bacterias grampositivas en las que se incluye *S. aureus* fueron responsables de infecciones, incluidas sepsis, neumonía, osteomielitis y meningitis con una alta tasa de resistencia a los medicamentos recomendados por la OMS en África (23).

De hecho, en el simposio “Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla” del 2020, se menciona que las infecciones más graves que amenazan la vida humana son causadas por un grupo de bacterias resistentes a los antibióticos, que la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas ha nombrado grupo ESKAPE. Las bacterias del grupo ESKAPE son una amenaza crítica de salud porque causan un porcentaje sustancial de infecciones asociadas a la atención en salud y representan la mayoría de resistencia a los antibióticos, dentro de este grupo se encuentra MRSA que sigue siendo uno de los patógenos ESKAPE, adicionalmente se encuentran: *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter* (21,24).

A nivel Latinoamérica, se conoce sobre el perfil epidemiológico en Brasil, el cual muestra que la mayor tasa de resistencia de cocos Gram positivos se presenta en infecciones sanguíneas y en varones mayores de 70 años (25). Adicionalmente, se ha encontrado que los principales patógenos de infecciones pediátricas son las bacterias grampositivas con el 35,07% (26).

Se han desarrollado nuevas alternativas para el tratamiento de infecciones por patógenos Gram positivos multirresistentes, entre los cuales MRSA se considera un verdadero reto terapéutico, y aunque el uso de la vancomicina en infecciones graves causadas por este ha

generado serias dudas en los últimos años, continúa siendo escasa la información clínica de respaldo al uso de agentes terapéuticos que la superen en eficacia.

Algunos de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* son linezolid y daptomicina (27,28). Sin embargo, la resistencia ha aumentado a estos antibióticos ya que no solo se han informado cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid, sino que también se ha observado un aumento de la resistencia a linezolid en cepas de estafilococos coagulasa negativos (29). Sin embargo, según el programa Antimicrobial Testing Leadership And Surveillance (ATLAS), no se ha reportado resistencia de MRSA a daptomicina y linezolid en países como México, Guatemala, República dominicana, Panamá, Venezuela, Costa Rica, Chile, Colombia, Brasil y Argentina en los años 2017, 2018 y 2019 (30) En Colombia se realizó un estudio en el año 2020 titulado “*Staphylococcus aureus* y susceptibilidad de un hospital Nivel II en Palmira-Colombia” el cual evidencio que todos los hemocultivos fueron sensibles a linezolid con un 100% de sensibilidad (31). Por lo que se puede justificar el uso de los dos antibióticos frente a resistencia de *S. aureus* a antibióticos de primera línea.

Adicionalmente, respecto a la situación actual es de esperarse que el incremento progresivo de infecciones asociadas a COVID-19 desde el segundo semestre del año 2020, aumente el riesgo de infecciones nosocomiales o infecciones asociadas a la atención en salud, sobre todo, en neumonías asociadas al ventilador y bacteriemias secundarias. Un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Italia con pacientes críticamente enfermos por COVID-19 demostró un aumento progresivo de la incidencia de estas infecciones, en donde 35.5% de ellas eran bacteriemias secundarias con un mayor aislamiento para *Enterococcus sp*, seguido de enterobacterias y *Staphylococcus aureus* (14.4%). En otro estudio se encontró mayor frecuencia de aislamientos para *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli* en pacientes hospitalizados bacteriemia secundaria y COVID-19 (29). Esto condiciona que este incremento de bacteriemias sea a razón de otros gérmenes diferentes al *S. aureus* lo cual favorecerá el descenso de incidencia del germen en cuestión (32).

El propósito de esta revisión es mostrar información reciente de la literatura científica sobre la resistencia a daptomicina y linezolid en *Staphylococcus aureus* en cuanto a casuística,

mecanismos de resistencia y posibilidades de detección *in vitro* de resistencia, ya que el uso de estos dos antibióticos se presenta cuando hay resistencia a vancomicina, cuando un paciente tiene de base insuficiencia renal y adicionalmente porque los eventos de resistencia representan un reto para el personal de salud en cuanto a su uso, estudio y vigilancia.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Describir la actividad antimicrobiana de daptomicina y linezolid en *Staphylococcus aureus* reportada en la literatura en los últimos cinco años.

3.2 Objetivos específicos

- Describir la actividad antimicrobiana de daptomicina y linezolid en *Staphylococcus aureus* en Latinoamérica y Norteamérica acorde a los reportes de la literatura científica en los últimos 5 años.
- Describir los diferentes mecanismos de resistencia reportados a daptomicina y linezolid para *Staphylococcus aureus*.

4. Marco conceptual

La resistencia a los antibióticos en las bacterias grampositivas es un tema relevante sobre todo en ambientes clínicos. Para esto es importante tener en cuenta que para el esquema actual de primera línea en infecciones por *Staphylococcus aureus*, se sabe que son sensibles a oxacilina o cefoxitina por difusión en disco o pruebas de concentración mínima inhibitoria (CMI), pero positivos para el gen *mecA* por PCR, comúnmente denominado MRSA susceptible a oxacilina (33).

Según un estudio realizado en Bogotá Colombia entre los años 2010 y 2019 sobre “Elevada proporción de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes aislados en pacientes atendidos en un servicio ambulatorio dermatológico de referencia nacional”, se encontró que la mayor

resistencia de *Staphylococcus aureus* se presentó a la oxacilina, con mediana de 54,3% y concluyen que la resistencia de este microorganismo a oxacilina fue ligeramente creciente para el periodo 2010 al 2019 con un cambio anual porcentual no significativo de 0,07 y francamente creciente en los últimos 3 años, de tal manera que para el año 2017, 2018 y 2019 se presentó una resistencia de (43%), (54,3%) y (56,4%), respectivamente.(34). En relación a la resistencia reportada, la primera caracterización molecular de MRSA en Colombia pertenecían a un único grupo clonal que se había descrito previamente en Portugal, Polonia y Argentina, denominado clon pediátrico (35), así mismo, se ha encontrado el clon chileno (MRSA-ST5-I), cabe resaltar que este clon se identificó por primera vez en Chile a fines de la década de 1990 y reemplazó al clon pediátrico previamente predominante en los hospitales colombianos durante un lapso de 2 años (36). Por otra parte, en Estados Unidos se ha descrito la diseminación de un importante clon de MRSA asociado a la comunidad, denominado USA300 (37), la aparición y diseminación de este clon ha sido reportada en Colombia (36) y de hecho en un estudio realizado por el grupo de Arias y colaboradores (37) en el 2008 sobre la posible conexión estadounidense-Colombiana de USA300, se encontró que de 50 aislados clínicos, todos exceptuando uno estaban relacionados clonalmente con el USA300 y la mayoría de los aislados eran portadores de subtipos de *SCCmec* distintos, lo que sugería que tanto en Colombia como en Estados Unidos hay un linaje similar de *S. aureus*.

Es así como la resistencia emergente a los antibióticos de primera línea ha impulsado el desarrollo, la comercialización y el uso de nuevos antibióticos o también conocidos como antibióticos de rescate, dentro de estos se encuentran linezolid y daptomicina (38).

En cuanto al linezolid, actualmente se usa para tratar infecciones causadas por cocos grampositivos multirresistentes en la mayoría de los casos (29). Linezolid ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de neumonía adquirida en el hospital causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina incluidos los casos con bacteriemia (39), y hay evidencia de países como Brasil donde el uso de linezolid intravenoso está autorizado como terapia activa tanto de primera línea en un 6% de los casos como de última línea (18%) frente a MRSA en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. (40).

Daptomicina (DAP) por otro lado, es una molécula identificada como A21987C, un grupo de lipopéptidos producidos por un aislado de *Streptomyces roseosporus* recolectado del suelo de las

laderas del Monte Ararat en Turquía y que consiste en un depsipéptido de 13 aminoácidos, que alberga un núcleo de decapeptido cíclico con tres aminoácidos extracíclicos unidos a una cola de ácidos grasos aminoterminales. En el caso de DAP, el núcleo contiene una variedad de aminoácidos no canónicos (quinurenina, ornitina y ácido 3-metilglutámico) y l-enantiómeros (D-alaninay d-serina)(41). Daptomicina muestra un buen desempeño en el tratamiento de MRSA. Aplica para tratar infecciones tipo meningitis, osteomielitis, neutropenia febril y endocarditis del lado izquierdo (42). Este antibiótico es posible usarlo por vía intravenosa como primera o última línea de acción. Experiencias como la de Brasil, muestran esquemas precisos para su uso en ambas situaciones; uso como primera línea en un 13% y en última línea en un 22% frente a MRSA en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (40).

El mecanismo bactericida de daptomicina es diferente de otros antibióticos tradicionales, como linezolid y vancomicina, por lo que no existe resistencia cruzada entre daptomicina y estos antibióticos (43).

Adicionalmente se ha encontrado que las mutaciones genéticas, los cambios en las cargas superficiales de las membranas celulares, el engrosamiento de las paredes celulares bacterianas y el metabolismo lipídico alterado están asociados con la resistencia a daptomicina en patógenos grampositivos, incluidos *S. aureus*, (43).

Por otro lado, MRSA es actualmente el patógeno resistente a los antibióticos más comúnmente identificado en los hospitales de EE. UU. Según un estudio realizado en este país, el número de casos validados con antibiograma como evidencia del comportamiento *in vitro* de oxacilina (649 casos evaluados), se mostró que todas las cepas resistentes a la meticilina (193) menos dos (1,0%) también fueron resistentes a la oxacilina, mientras que entre las cepas resistentes a la oxacilina (238), 191 (80,2%) también fueron resistentes a la meticilina (44).

Vancomicina y daptomicina siguen siendo tratamientos de primera línea para MRSA, aunque la susceptibilidad a estos se esté viendo reducida con el paso de los años (45) al igual que a linezolid. Dada esa reducción en la susceptibilidad, algunos autores han planteado combinación de terapias con el fin de tener un mejor abordaje terapéutico en las diferentes patologías causadas por *S. aureus*, (46) Al respecto, se ha visto que algunos factores de virulencia como la leucocidina Pantón-Valentine (PVL) complican las características clínicas

y el manejo terapéutico cuando se administra vancomicina, por lo tanto, el uso de combinaciones como linezolid y clindamicina podrían resultar benéficas para el tratamiento. Sobre las combinaciones terapéuticas, Kale et al. (47) realizaron un metaanálisis en el que encontraron que la terapia combinada de daptomicina con un betalactámico se asocia con tasas de fracaso terapéutico significativamente más bajas; así mismo, Miller y colaboradores (48) mencionan que cuando se usa en combinación daptomicina con ceftarolina, la mortalidad hospitalaria es del 0% en comparación cuando se administra en monoterapia que es de un 26%.

Sin dejar de lado, es importante tener en cuenta que la vancomicina ha sido el antibiótico de primera línea en el tratamiento de infecciones graves causadas por MRSA, esto debido a una de las uniones más estrechas conocidas para compuestos orgánicos de bajo peso molecular, la vancomicina es capaz de neutralizar el resto peptídico del lípido II precursor de la pared celular (49). Desde su descubrimiento en 1958, la vancomicina parecía ser un antibiótico desprovisto de la amenaza del desarrollo de resistencias. Desafortunadamente, desde 1988 se han descrito varias cepas resistentes a la vancomicina. Los enterococos resistentes a la vancomicina, así como los estafilococos, están clasificados actualmente como patógenos de “alta prioridad” por la OMS (49).

4.1 Agente etiológico: *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus es una bacteria grampositiva responsable de una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo (50). Es una bacteria comensal en el tracto respiratorio superior y puede actuar como un patógeno que amenaza la salud humana. Aproximadamente el 30% de la población está colonizada con esta bacteria. *S. aureus* se encuentra entre las principales causas de lesiones superficiales como inflamaciones cutáneas e infecciones ulcerosas; infecciones profundas y sistémicas tales como osteomielitis, endocarditis, neumonía, bacteriemia, y síndromes tóxicos como el síndrome de choque tóxico (TSS) y la escarlatina estafilocócica (ambos debidos a síndrome de choque tóxico toxina-1 [TSST-1] y enterotoxinas estafilocócicas [SE]), síndrome estafilocócico de piel escaldada (SSSS; debido a exfoliaciones) e intoxicación alimentaria estafilocócica (51–53).

S. aureus tiene numerosos mecanismos para evadir y subvertir el sistema inmunológico, lo que le permite producir infecciones en huéspedes inmunocompetentes (54,55). Dentro de los factores de virulencia se encuentra que en la superficie celular contienen componentes de la superficie microbiana. Estos componentes reconocen moléculas de matriz adhesiva (MSCRAMM), proteínas reguladas por hierro, adhesión intercelular de polisacáridos, proteína A, proteínas de unión a fibronectina y polisacáridos capsulares (56).

S. aureus tiene un gran grupo de exoenzimas, que incluyen proteasas, éster de glicerol hidrolasa (lipasa) y nucleasas. Los factores de virulencia secretados, por ejemplo, incluyen citolisinas altamente inflamatorias (principalmente toxinas α , β , γ y δ y PVL); superantígenos (SAGs), enterotoxinas ([SEs]; SEA, SEB, SECn, SED, SEE y SEI), proteínas similares a SE ([SEIs]; SEI-G, SEI-H y SEI-J a SEI-U); toxina-1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1); y toxinas exfoliativas A y B (53).

4.2. Mecanismo de acción de daptomicina y linezolid.

Daptomicina

La mayoría de estudios avalan que daptomicina actúa sobre las membranas celulares en presencia de iones calcio, sustituyendo el Ca^{2+} por alguno de estos cationes divalentes como Mn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} y Ni^{2+} . El mecanismo antibacteriano de la DAP está relacionado con las proteínas de la membrana del patógeno, incluidos los cambios de expresión de múltiples proteínas. El potencial de la membrana bacteriana se reduce y la membrana celular se altera debido a la regulación positiva de algunas proteínas y la regulación negativa de otras proteínas bajo exposición a DAP, lo que contribuye a la rápida fuga de ADN bacteriano y al efecto bactericida. Si bien varias proteínas patógenas están relacionadas con el metabolismo de los ácidos nucleicos, la DAP probablemente esté involucrada en la regulación de los ácidos nucleicos. Por lo tanto, también vale la pena considerar los efectos de múltiples objetivos de la DAP a través de la disección proteómica (43).

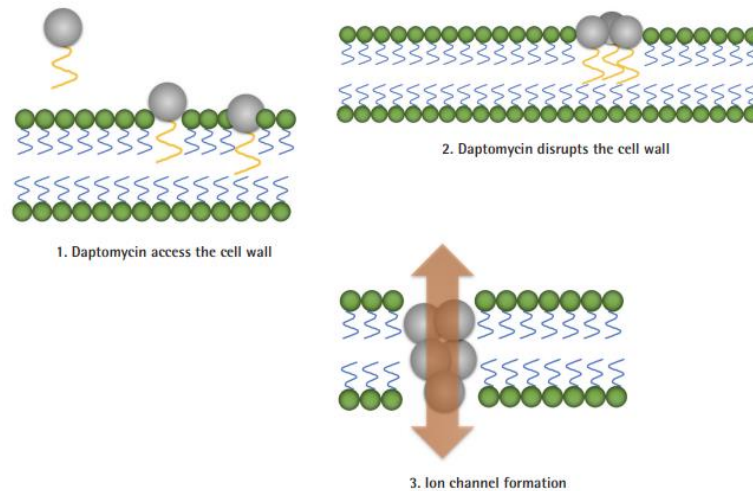


Figura 1. Mecanismo de acción de daptomicina.

Fuente: Gómez N, Siller M, Muñoz JL. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. Soc española Quimioter [Internet]. 2017;30(6):391–6.

Las reacciones adversas más comunes descritas durante la terapia y durante el seguimiento de 14 días después de concluido el tratamiento son: cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor muscular, infección fúngica, exantema, aumento de la creatinquinasa y niveles anormales de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina (57).

Linezolid

Es considerado un antibiótico bacteriostático y su sitio de acción es en las subunidades 30s y 50s y su mecanismo de acción se basa en inhibir la formación del complejo de iniciación que puede reducir la longitud de las cadenas peptídicas desarrolladas y disminuir la velocidad de la reacción de traducción, influyendo directamente en la síntesis de la proteína bacteriana al unirse al dominio V del RNAr 23S. Se ha considerado que la actividad de este se ve incrementada porque en su estructura química el compuesto presenta un grupo morfolino en el primer anillo y un átomo de flúor en el segundo anillo (39).

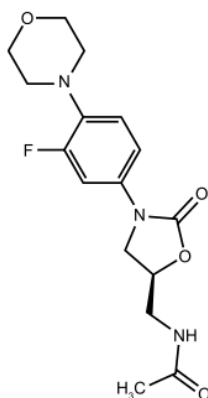


Figura 2. Estructura química de linezolid.

Fuente: Hashemian SM, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018;12–1759.

Finalmente, es importante resaltar que daptomicina tiene una rápida actividad bactericida *in vitro* contra un amplio espectro de organismos grampositivos, incluidos *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VRE), MSSA, MRSA, *Streptococcus* resistentes a la penicilina para los que existen muy pocas alternativas terapéuticas, *E. faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus dysgalactiae* sensibles a vancomicina (42). Asimismo, linezolid además de tener espectro de acción contra MSSA y MRSA, también aplica para para *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, (VREF), *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae* (18)

Las reacciones adversas descritas para este antibiótico son: hipertensión, flebitis, mareo, cefalea, insomnio, convulsiones, vértigo, neuropatía periférica, sabor metálico, visión borrosa, pérdida de la visión, neuropatía óptica, acidosis láctica, vómitos, diarrea, elevación de amilasa y lipasa, pancreatitis, trastornos hematológicos: anemia, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hepatitis, elevación de urea (más frecuente) y creatinina. También puede haber pigmentación de piezas dentales (58).

4.3. Mecanismo de resistencia o no susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* a Daptomicina y Linezolid.

La creciente carga para la salud humana causada por varias mutaciones de resistencia a los antibióticos ahora incluye la resistencia prevalente de *Staphylococcus aureus* a los medicamentos antimicrobianos de última línea como el linezolid y la daptomicina. La modificación de antibióticos basada en la estructura representa una frontera con respecto al diseño de terapias clínicas avanzadas, pero el éxito de esta estrategia requiere medios rápidos y fáciles para arrojar información sobre la base estructural de la resistencia a los antibióticos (59).

Resistencia a Daptomicina

El mecanismo de acción de daptomicina no está completamente explicado. Daptomicina se une a la membrana citoplasmática bacteriana y da lugar a su despolarización, como consecuencia de la pérdida de iones potasio. La resistencia a daptomicina es todavía infrecuente en el ámbito clínico. Se han propuesto diversos mecanismos de resistencia, en su mayor parte asociados a cambios en la composición, carga y fluidez de la membrana celular. Se ha propuesto la asociación de la resistencia a daptomicina con mutaciones en los genes *mprF*, que dan lugar a un aumento en la producción de lisil-fosfatidil-glicerol, a mutaciones en *rpoB* y *rpoC* (los genes *rpo* codifican diferentes subunidades de la ARN polimerasa bacteriana) pero también a mutaciones en otro numeroso grupo de genes (*walK*, *cls*, *ggrA*, etc.) (60).

El mecanismo de resistencia más común implica la alteración de la carga de la superficie celular que conduce a la repulsión de las moléculas aniónicas de daptomicina (61). Esto ocurre principalmente a través de mutaciones no sinónimas de ganancia de función en la fosfatidilglicerol lisiltransferasa *MprF*, que producen lisilfosfatidilglicerol cargado positivamente, un componente principal de la membrana bacteriana (62,63). De manera similar, la sobreexpresión del operón *dlt*, que codifica proteínas necesarias para la incorporación de d-alanina en ácidos teicoicos y que resulta en un aumento neto de carga positiva, se ha descrito para *S. aureus* resistente a daptomicina (64,65). Un segundo

mecanismo de resistencia importante implica cambios en la composición de la membrana a través de la alteración del metabolismo de la membrana de fosfolípidos. Como tal, las mutaciones en la fosfatidiltransferasa *PgsA* y en la cardiolipina sintasa *Cls2* provocan una disminución en la cantidad de fosfatidilglicerol en la membrana, lo que afecta la fluidez y, en última instancia, reduce la unión y la eficacia de la daptomicina (66). Un tercer mecanismo de resistencia conocido implica la alteración de redes reguladoras transcripcionales complejas que gobiernan la respuesta al estrés de la envoltura celular y la homeostasis de la membrana (41,67).

Resistencia a Linezolid

En cuanto a las resistencias, se ha encontrado que debido a la propagación mundial de genes de resistencia adquiridos (p. Ej., *Cfr*, *optrA* y *poxA*), hasta ahora se han caracterizado tres mecanismos diferentes de resistencia a oxazolidinona y dentro de ese grupo a linezolid: la mutación puntual G2576T en el dominio V de los genes de rRNA 23S (polimorfismo de un solo nucleótido); la adquisición del gen de la metiltransferasa ribosómica designado como "gen *cfr*"; y mutaciones en genes *rplD* y *rplC* que codifican proteínas ribosomales 50S L4 y L3, respectivamente (68,69). Este último mecanismo es sorprendente y poco ortodoxo de resistencia al antibiótico linezolid y fue revelado por microscopía crioelectrónica (crio-EM) en los ribosomas 70S de un aislado clínico de *S. aureus*. Esta información estructural de alta resolución demostró que una delección de un solo aminoácido en la proteína ribosomal L3 confiere resistencia a linezolid a pesar de estar ubicada a 24 Å de distancia del bolsillo de unión de linezolid en el centro de peptidil-transferasa (59,68). La mutación induce una cascada de reordenamientos estructurales alostéricos del ARNr que finalmente da como resultado la alteración del sitio de unión del antibiótico (59).

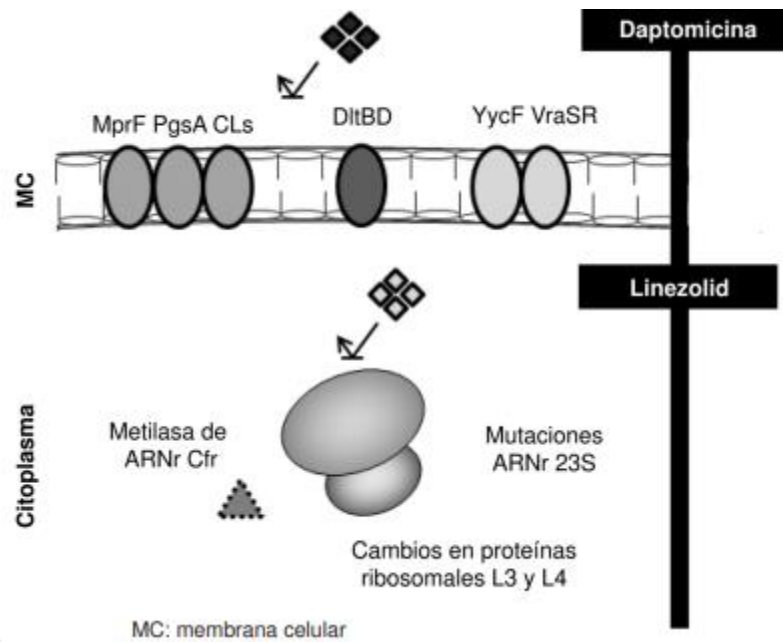


Figura 3. Mecanismos de resistencia a daptomicina y linezolid en *S. aureus*.

Fuente (Modificado de): Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, et al. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. *Biomédica*. 2014;34(1):191–208

4.4. Pruebas para determinar susceptibilidad o resistencia a daptomicina y linezolid.

Las técnicas rutinarias del antibiograma se basan en un estudio fenotípico en el que se observa el crecimiento microbiano en presencia de diferentes antibióticos (70). Las pruebas para determinar susceptibilidad o resistencia a linezolid son Kirby-Bauer o difusión en disco y microdilución en caldo y para daptomicina se utiliza únicamente microdilución en caldo.

Según el CLSI, en las condiciones de la prueba de difusión en disco se usa Agar Mueller-Hinton (MHA) (71). El tamaño de las zonas sin crecimiento determina si la bacteria es sensible (S), resistente (R) o si tiene una respuesta intermedia (I) a un antibiótico en concreto (72). La concentración de antibiótico en la interfase entre bacterias en crecimiento y bacterias inhibidas se conoce como concentración crítica y se aproxima a la concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenida por métodos de dilución. Es importante tener en cuenta que para linezolid, la lectura debe hacerse con luz transmitida (la placa sostenida hacia la fuente de

luz) y para linezolid, cualquier crecimiento discernible dentro de la zona de inhibición es indicativo de resistencia al agente respectivo.(71).

En cuanto a la microdilución en caldo, es una técnica que consiste en exponer el microorganismo a diferentes concentraciones de antibiótico con el fin de observar el crecimiento (73). Según el CLSI, en las condiciones de la prueba de dilución en caldo para daptomicina se debe usar un caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes (CAMHB) suplementado con 50 µg/mL de calcio (71). Estas pruebas proporcionan el valor de CMI o concentración mínima inhibitoria el cual es la concentración más baja (en µg/ml) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana ayudando a determinar qué clase de antibiótico es más eficaz. Esta información puede conducir a la elección adecuada de un antibiótico, lo que aumentará las probabilidades de éxito del tratamiento y ayudará en la lucha para frenar la resistencia a antibióticos (72). Sin embargo, es importante tener en cuenta que, en el caso de los estafilococos, cuando se analiza linezolid por microdilución en caldo, el crecimiento por arrastre puede dificultar la determinación del punto final, en tales casos, se debe leer la CMI en la concentración más baja donde comienza el arrastre. Los pequeños botones de crecimiento deben ser ignorados (71).

El informe de la CMI se realiza seguido de cada antibiótico, se indica la interpretación de la sensibilidad: S (sensible), I (intermedia) o R (resistente), seguido de la CMI en µg/ml. “Sensible” significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido a la concentración sérica del antibiótico que se alcanza utilizando la dosis habitual; "intermedia" significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido solamente a la dosis máxima recomendada y "resistente" significa que el microorganismo es resistente a los niveles séricos del antibiótico que se alcanzan normalmente. Estas normas de interpretación las ha establecido el CLSI (72). Para el caso de daptomicina únicamente existe punto de corte de “sensible” y para Linezolid existe punto de corte de “sensible” y “resistente”. Ninguno de los dos antibióticos debe ser interpretado como “intermedio”.

El CLSI establece que cuando se realiza test de susceptibilidad a daptomicina, esta no debe notificarse para los aislados del tracto respiratorio. Como se había mencionado anteriormente, para linezolid, las zonas de difusión en disco deben examinarse con luz

transmitida y los organismos con resultados de resistencia por difusión en disco deben confirmarse mediante un método de CMI (71).

Específicamente, según el CLSI para el año 2021 la CMI para *Staphylococcus spp.* de daptomicina es $\leq 1 \mu\text{g} / \text{mL}$ y este no presenta puntos de corte para difusión en disco. La CMI de linezolid es $\leq 4 \mu\text{g} / \text{mL}$ y los puntos de corte para difusión en disco son sensible $\geq 21\text{mm}$ y resistente $\leq 20\text{mm}$ para *Staphylococcus spp.*(71).

5. Antecedentes

En el año 2017 la OMS publicó una lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos, fueron clasificadas como prioridad crítica, elevada y media según su importancia. Entre estos se encuentran en prioridad alta *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina. En América la resistencia por *S. aureus* a la meticilina llega hasta el 90 % lo cual aumenta la mortalidad a 64 % en comparación con aquellos pacientes con gérmenes no resistentes (74). Según la OMS actualmente hay en desarrollo 60 productos con propiedades antibacterianas, 32 de ellos enfocados en la lucha contra los patógenos prioritarios, sin embargo, la mayoría se prevé que aporten pocos beneficios en comparación a los ya existentes y muy pocos sean de utilidad contra las bacterias resistentes de gran amenaza, como el MRSA que en EE. UU ya supera las muertes causadas por VIH y tuberculosis juntas. La mayoría de los nuevos antibióticos creados y que están en investigación centran su atención contra los gérmenes grampositivos como el MRSA (74).

Entre los nuevos antibióticos mencionado anteriormente se encuentra linezolid el cual es 100% biodisponible y demuestra una amplia penetración en los tejidos, incluso en el líquido de revestimiento epitelial de los pulmones, la piel infectada y los tejidos blandos de los pacientes diabéticos. Las pautas publicadas para el tratamiento de MRSA consideran el linezolid como un antibiótico alternativo de primera línea para la neumonía (3). En el ensayo clínico ZEPHYR (linezolid en el tratamiento de sujetos con neumonía nosocomial debida a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) dirigido a pacientes adultos hospitalizados que presentaban neumonía por MRSA adquirida en el hospital o asociada a la asistencia (5,75),

se ha encontrado tasas de curación más altas para el linezolid en comparación con la vancomicina, sin embargo, sigue siendo controvertido si el linezolid es superior a la vancomicina para sus indicaciones aprobadas (Infecciones de la piel y de la estructura de la piel (SSSI) complicada y no complicada y neumonía nosocomial). Asimismo, numerosos estudios han respaldado el uso clínico de linezolid en SSSI por MRSA complicados, incluidas las infecciones del pie diabético sin osteomielitis (5).

Otro antibiótico es la daptomicina el cual es un lipopéptido cíclico con actividad contra organismos grampositivos, incluidos MRSA y enterococos resistentes a la vancomicina (76). Las pautas actuales de tratamiento de MRSA recomiendan daptomicina como una opción intravenosa para los SSSI complicados (4 mg / kg una vez al día) y como una alternativa a la vancomicina para los pacientes con bacteriemia por MRSA (6 mg / kg una vez al día) y endocarditis infecciosa del lado derecho de válvula nativa Algunos expertos recomiendan el uso de dosis aún más altas de daptomicina, es decir, 8-10 mg / kg una vez al día, para reducir el riesgo de selección de resistencias durante la terapia (77). Un estudio reciente de casos y controles realizado por Moore y colaboradores proporciona pruebas que respaldan el cambio a daptomicina en pacientes con bacteriemia causada por MRSA con valores elevados de CIM de vancomicina ($> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$) (78). Se ha recomendado daptomicina en dosis altas (10 mg / kg una vez al día) en combinación con otros antibióticos para la bacteriemia persistente por MRSA cuando las cepas aisladas son susceptibles a la daptomicina o cuando los organismos tienen una CMI de vancomicina alta (p. Ej., $> 1 \mu\text{g} / \text{ml}$) o para cepas resistentes a vancomicina y aunque la daptomicina penetra en los pulmones, es inactivada por el surfactante pulmonar y no debe usarse para el tratamiento de neumonía (76). En general, la daptomicina parece ser bien tolerada y los eventos adversos graves (p. Ej., Rabdomiólisis, neuropatía periférica y neumonía eosinofílica) se han limitado a informes de casos (3).

En el año 2014, Rodvold y colaboradores (5) presentaron un artículo titulado “Terapia con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: pasado, presente y futuro” Donde expresan que el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina sigue estando asociado con una morbilidad y mortalidad significativa y que la vancomicina fue el "estándar de oro" del tratamiento para las infecciones graves por MRSA; sin embargo, la aparición de cepas menos

susceptibles, los malos resultados clínicos y el aumento de la nefrotoxicidad con la terapia de dosis altas están desafiando su función actual como terapia de primera línea.

Aunque la terapia de daptomicina y linezolid funcionan, se han llevado a cabo estudios que analizan la combinación de estas dos moléculas con otro antibiótico, es así como se lleva a cabo un estudio en el año 2020, en Madrid, España, con el fin de evaluar la actividad *in vitro* de la combinación de ceftarolina con daptomicina, linezolid y vancomicina frente a aislados de *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN) resistentes a meticilina, donde se analizaron 70 cepas de estafilococos (31 *S. aureus* y 39 SCN), concluyendo que las combinaciones de ceftarolina con daptomicina, vancomicina o linezolid presentan efectos aditivos o sinérgicos frente a *Staphylococcus* resistentes a meticilina y podrían ser una terapia efectiva (79) e inclusive, algunos autores como Geriak (80), Jorgensen (81) y otros, reconocen la posibilidad de uso de estas dos moléculas en combinación que podrían ser mucho más efectivas para tratar MRSA.

6. Metodología:

Se realizó una búsqueda detallada de artículos indexados, en bases de datos como PubMed, Embase, ScienceDirect, Scielo y Scopus. El enfoque de la búsqueda acorde al objetivo de este trabajo se centró en la resistencia antimicrobiana a daptomicina y linezolid en *Staphylococcus aureus*

Para la búsqueda de los artículos originales de literatura científica se tuvieron en cuenta criterios tales estudios publicados en los últimos 5 años (2017-2021), en humanos.

Se tuvo en cuenta la prevalencia de resistencia a linezolid y a daptomicina en *Staphylococcus aureus* en Latinoamérica y Estados Unidos, por medio de estudios descriptivos o estudios clínicos que proporcionaron los datos respectivos para cada punto geográfico, adicionalmente se tuvo en cuenta la infección causada por *S. aureus* en cada publicación y se obtuvieron de igual forma, estudios que proporcionaron los mecanismos de resistencia a daptomicina y linezolid.

En la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: “*Resistance*”, “*Resistance mechanism*”, “*Staphylococcus aureus*”, “*daptomycin*”, “*linezolid*”, “*epidemiology*”, “*prevalence*” “*conventional and not conventional test*”, “*susceptibility test*”, “*USA*”, “*latin america*”, “*south and/or central america*”.

7. Resultados

7.1. Identificación y selección de artículos

La figura 4 muestra el flujo de proceso para identificar y seleccionar los artículos y su inclusión en este trabajo. Luego de aplicar las palabras clave se obtuvieron 601 artículos, de los cuales 520 fueron excluidos por no cumplir con los años de búsqueda (2017-2021), y ubicación geográfica (Latinoamérica y Estados Unidos).

Después, se revisaron los textos de 81 artículos que terminó en la exclusión de 39 artículos debido a que no incluían datos respecto a la prevalencia de resistencia, para finalmente hacer lectura y análisis de 42 artículos seleccionados por su cumplimiento con el objetivo de esta revisión.

El cuartil de las revistas donde se reconocieron los 41 artículos seleccionados se distribuye de la siguiente manera:

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (n= Q2), Antimicrob Agents Chemother (n= Q1), The Brazilian Journal of Infectious Diseases (n= Q2), Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (n= Q1), Journal of Global Antimicrobial Resistance (n=Q2), Biomédica (n=Q3), Journal of Global Antimicrobial Resistance (n=Q2), Infection and Drug Resistance (n=Q1), International Journal of Infectious Diseases (n=Q1), Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (n=Q1), Antimicrobial Resistance & Infection Control. (n=Q1), Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública (n=Q3), Journal of Antimicrobial Chemotherapy (JAC) (n=Q1), Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (n=Q3), F1000 Research (n=Q1), Pharmacotherapy (n=Q1), Science Direct (n=Q1),

Clinical Infectious Diseases (n=Q1), Microbial Pathogenesis (n=Q2), Hospital practice (1995) (n=Q3), BMC nephrology (n=Q2).

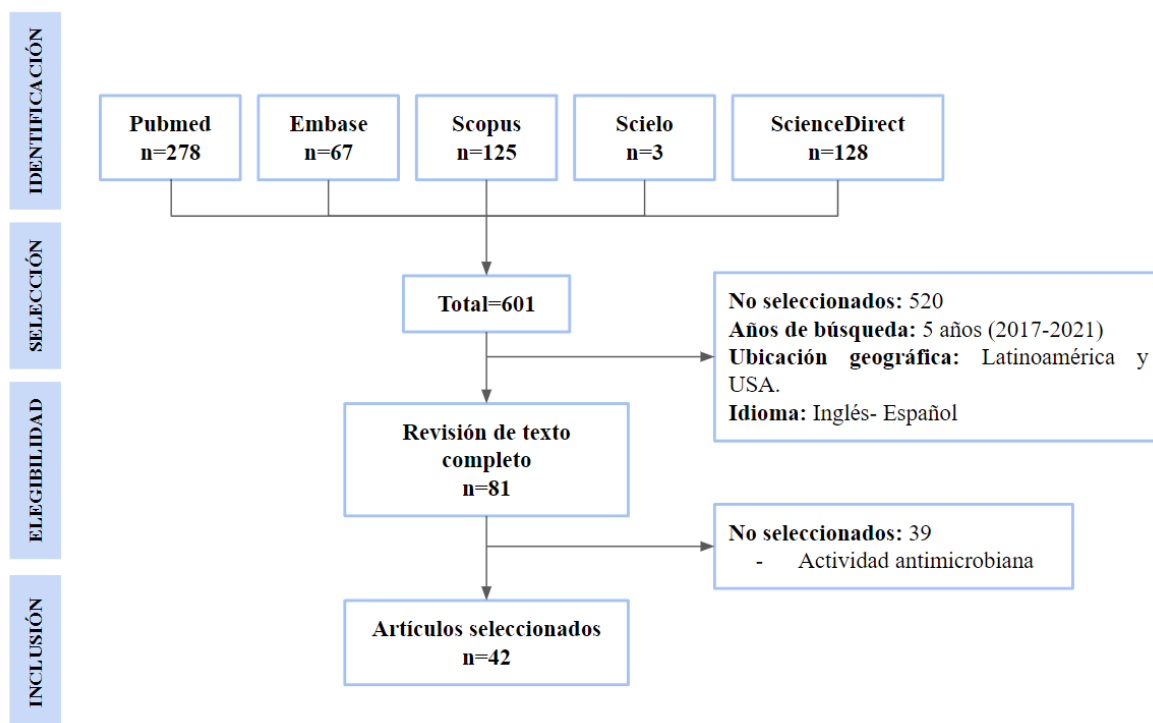


Figura 4. Diagrama de flujo de inclusión del estudio en la revisión.

7.2. Características de los artículos incluidos.

Las tablas 1, 2, 3 y 4 presentan las características generales (año de publicación, nombre de la revista, cita completa, título del artículo y objetivo general de los investigadores) de los 41 artículos incluidos en la revisión acerca de la actividad antimicrobiana de daptomicina y linezolid a *Staphylococcus aureus* en Latinoamérica y en Estados Unidos.

En la tabla 1 se encuentra lo referente a la búsqueda de resistencia a daptomicina por *Staphylococcus aureus* en Latinoamérica, donde se encontraron 11 referencias.

No.	Año de publicación	Nombre de revista	Cita completa	Título artículo	Objetivo general de la investigación
1	2017	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	Mendes RE, Sader HS, Smart JI, Castanheira M, Flamm RK. Update of the activity of telavancin against a global collection of <i>Staphylococcus aureus</i> causing bacteremia, including endocarditis (2011-2014). <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2017;36(6):1013-1017. doi:10.1007/s10096-016-2865-8	Update of the activity of telavancin against a global collection of <i>Staphylococcus aureus</i> causing bacteremia, including endocarditis (2011-2014)	Evaluar la actividad de la telavancina contra una colección reciente y global de aislados de bacteriemia de <i>S. aureus</i> , incluidos los responsables de endocarditis.
2	2019	Antimicrob Agents Chemother	Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, Jones RN. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2019 Jun 24;63(7):e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19.	The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program	Informar las tendencias en la distribución de organismos y la resistencia a los antimicrobianos entre los aislamientos de infecciones sanguíneas enviados al programa SENTRY durante los primeros 20 años del programa
3	2019	The Brazilian Journal of Infectious Diseases	Damasco AP, Costa TMD, Morgado PGM, Guimarães LC, Cavalcante FS, Nouér SA, Santos KRND. Daptomycin and vancomycin non-susceptible methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> clonal lineages from bloodstream infection in a Brazilian teaching hospital. <i>Braz J Infect Dis.</i> 2019 Mar-Apr;23(2):139-142. doi: 10.1016/j.bjid.2019.03.003.	Daptomycin and vancomycin non-susceptible methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> clonal lineages from bloodstream infection in a Brazilian teaching hospital	Analizar aislamientos de <i>S. aureus</i> de infecciones del torrente sanguíneo en un hospital universitario de Brasil con el fin de proporcionar datos más concluyentes sobre los perfiles de resistencia a los antimicrobianos y los linajes clonales para ayudar al equipo de control y prevención de infecciones a hacer frente a este tipo de infección estafilocócica.
4	2017	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Jones RN, Flamm RK, Castanheira M, Sader HS, Smart JI, Mendes RE. Activity of telavancin against Gram-positive pathogens isolated from bone and joint infections in North American, Latin American, European and Asia-Pacific nations. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2017 Jun;88(2):184-187. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.003.	Activity of telavancin against Gram-positive pathogens isolated from bone and joint infections in North American, Latin American, European and Asia-Pacific nations	Evaluar la actividad in vitro de telavancina utilizando el método de microdilución en caldo recientemente modificado (polisorbato 80 al 0,002%) en muestras clínicas de microorganismos que causaron infecciones de huesos y articulaciones.
5	2018	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Okado JB, Avaca-Crusca JS, Oliveira AL, Dabul ANG, Camargo ILBDC. Daptomycin and vancomycin heteroresistance revealed among CC5-SCCmecII	Daptomycin and vancomycin heteroresistance revealed among CC5-SCCmecII MRSA	Investigar la diseminación de MRSA en un hospital brasileño y evaluar la eficacia de varias opciones de tratamiento in vitro.

			MRSA clone and in vitro evaluation of treatment alternatives. J Glob Antimicrob Resist. 2018 Sep;14:209-216. doi: 10.1016/j.jgar.2018.05.001.	clone and in vitro evaluation of treatment alternatives	
6	2018	Biomédica	Leal AL, Ovalle MV, Cortés JA, Montañes AM, De la Rosa ZR, Rodríguez JY, Gualtero S, Ariza B, Sussman O, Torres MDP. In vitro activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals. Biomedica. 2018 Dec 1;38(4):507-513. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.v38i4.4022.	In vitro activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals	Conocer la actividad antimicrobiana del tedizolid y de algunos antibióticos de comparación en aislamientos de MRSA causante de infecciones de piel y tejidos blandos en hospitales de Colombia.
7	2020	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Betsy E Castro, Maritza Berrio, Monica L Vargas, Lina P Carvajal, Lina V Millan, Rafael Rios, Angie K Hernandez, Sandra Rincon, Paola Cubides, Erika Forero, An Dinh, Carlos Seas, Jose M Munita, Cesar A Arias, Jinnethe Reyes, Lorena Diaz, Detection of heterogeneous vancomycin intermediate resistance in MRSA isolates from Latin America, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 75, Issue 9, September 2020, Pages 2424–2431, https://doi.org/10.1093/jac/dkaa221	Detection of heterogeneous vancomycin intermediate resistance in MRSA isolates from Latin America	Detectar y caracterizar el fenotipo hVISA (<i>Staphylococcus aureus</i> intermedio de vancomicina) en aislados de MRSA causantes de infecciones en nueve países de América Latina.
8	2019	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Sader HS, Streit JM, Carvalhaes CG, Huband MD, Pfaller MA. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from patients hospitalised with community-acquired skin and skin-structure infection in Europe, Asia and Latin America. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Jun;17:103-108. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.013.	Frequency and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from patients hospitalised with community-acquired skin and skin-structure infection in Europe, Asia and Latin America	Evaluar la frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de organismos aislados de pacientes hospitalizados con infecciones de la piel y de la estructura de la piel adquirido en la comunidad (CA) en Europa, la región Asia-Pacífico (APAC) y América Latina (LATAM).
9	2019	Infection and Drug Resistance	Zhang Z, Chen M, Yu Y, Liu B, Liu Y. In Vitro Activity Of Ceftaroline And Comparators Against <i>Staphylococcus aureus</i> Isolates: Results From 6 Years Of The ATLAS Program (2012 To 2017). Infect Drug Resist. 2019;12:3349-3358 https://doi.org/10.2147/IDR.S226649	In Vitro Activity Of Ceftaroline And Comparators Against <i>Staphylococcus aureus</i> Isolates: Results From 6 Years Of The ATLAS Program (2012 To 2017)	Investigar la susceptibilidad de <i>S. aureus</i> a ceftarolina y agentes antimicrobianos comparadores en pacientes hospitalizados por infección y observar la variación entre diferentes regiones y años.

10	2017	The Brazilian Journal of Infectious Diseases	Múnera, Johanna Marcela Vanegas et al. In vitro susceptibility of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates from skin and soft tissue infections to vancomycin, daptomycin, linezolid and tedizolid. Brazilian Journal of Infectious Diseases [online]. 2017, v. 21, n. 5, pp. 493-499. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.03.010	In vitro susceptibility of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates from skin and soft tissue infections to vancomycin, daptomycin, linezolid and tedizolid	Determinar la susceptibilidad in vitro a vancomicina, daptomicina, linezolid y tedizolid en aislados clínicos de MRSA de pacientes adultos con infecciones de piel y tejidos blandos, recolectados en tres hospitales de tercer nivel de Medellín, Colombia.
11	2021	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Piérard D, Stone GG. In vitro activity of ceftaroline and comparators against bacterial isolates collected globally from patients with skin infections. J Glob Antimicrob Resist. 2021 Sep;26:4-10. doi: 10.1016/j.jgar.2021.04.020.	<i>In vitro</i> activity of ceftaroline and comparators against bacterial isolates collected globally from patients with skin infections	Presentar datos sobre la actividad in vitro de ceftarolina y antibióticos comparadores frente a grampositivos (<i>S. aureus</i> , grupo de estreptococos β -hemolíticos y <i>Streptococcus anginosus</i>) y aislados de gramnegativos (<i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i> negativos a BLEE)

Tabla 1. Búsqueda de información en Latinoamérica por *Staphylococcus aureus* resistente a daptomicina.

En la tabla 2 se encuentra lo referente a la búsqueda de resistencia a linezolid por *Staphylococcus aureus* en Latinoamérica, donde se encontraron 13 referencias.

No.	Año de publicación	Nombre de revista	Cita completa	Título artículo	Objetivo general de la investigación
1	2021	International Journal of Infectious Diseases	Carvalhoes CG, Sader HS, Rhomberg PR, Mendes RE. Tedizolid activity against a multicentre worldwide collection of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> recovered from patients with pneumonia (2017-2019). Int J Infect Dis. 2021 Jun;107:92-100. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.014.	Tedizolid activity against a multicentre worldwide collection of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> recovered from patients with pneumonia (2017-2019)	Evaluar la actividad in vitro de tedizolid y agentes comparadores que se utilizan actualmente para tratar la neumonía contra una colección mundial multicéntrica de aislamientos de <i>S. aureus</i> y <i>S. pneumoniae</i> recuperados de pacientes con neumonía.
2	2017	Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials	Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. Ann Clin Microbiol Antimicrob.	Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015	Evaluar la actividad de la tigeciclina contra organismos Gram-positivos y Gram-negativos recolectados de centros en América Latina entre 2004 y 2015.

			2017 Jul 12;16(1):50. doi: 10.1186/s12941-017-0222-0.	as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial	
3	2018	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Huang DB, File TM Jr, Dryden M, Corey GR, Torres A, Wilcox MH. Surveillance of iclaprim activity: In vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected from 2012 to 2014 from the United States, Asia Pacific, Latin American and Europe. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2018 Apr;90(4):329-334. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.001.	Surveillance of iclaprim activity: In vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected from 2012 to 2014 from the United States, Asia Pacific, Latin American and Europe	Presentar datos de vigilancia contemporáneos (2012-2014) del iclaprim sobre <i>S. aureus</i> , BHS y <i>S. pneumoniae</i> aislados de pacientes con infecciones grampositivas en los Estados Unidos (EE. UU.), Asia Pacífico (AP), América Latina (LA) y Europa.
4	2018	Antimicrobial Resistance & Infection Control.	Zhang, Z., Chen, M., Yu, Y. et al. Antimicrobial susceptibility among gram-positive and gram-negative blood-borne pathogens collected between 2012-2016 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. <i>Antimicrob Resist Infect Control</i> 7, 152 (2018). https://doi.org/10.1186/s13756-018-0441-y	Antimicrobial susceptibility among gram-positive and gram-negative blood-borne pathogens collected between 2012-2016 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial	Informar sobre la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias Grampositivas y bacterias Gramnegativas aisladas de muestras de sangre recolectadas de todo el mundo entre 2012 y 2016.
5	2021	Journal of Global Antimicrobial Resistance	Piérard D, Stone GG. In vitro activity of ceftaroline and comparators against bacterial isolates collected globally from patients with skin infections. <i>J Glob Antimicrob Resist.</i> 2021 Sep;26:4-10. doi: 10.1016/j.jgar.2021.04.020.	In vitro activity of ceftaroline and comparators against bacterial isolates collected globally from patients with skin infections	Presentar datos sobre la actividad in vitro de ceftarolina y antibióticos comparadores frente a grampositivos (<i>S. aureus</i> , grupo de estreptococos β -hemolíticos y <i>Streptococcus anginosus</i>) y aislados de gramnegativos (<i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella spp.</i> negativos a BLEE)
6	2017	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	Mendes RE, Sader HS, Smart JI, Castanheira M, Flamm RK. Update of the activity of telavancin against a global collection of <i>Staphylococcus aureus</i> causing bacteremia, including endocarditis (2011-2014). <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2017 Jun;36(6):1013-1017. doi: 10.1007/s10096-016-2865-8.	Update of the activity of telavancin against a global collection of <i>Staphylococcus aureus</i> causing bacteremia, including endocarditis (2011-2014)	Evaluar la actividad de la telavancina contra una colección reciente y global de aislados de bacteriemia de <i>S. aureus</i> , incluidos los responsables de endocarditis.
7	2021	Revista Peruana de Medicina Experimental	Cabrejos-Hirashima L, Vives-Kufof C, Inga-Salazar J, Astocondor L, Hinojosa N, García C. Frequency of community-acquired methicilin-resistant	Frequency of community-acquired methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Determinar la frecuencia de MRSA-AC en los aislamientos de <i>S. aureus</i> de pacientes de un hospital de Lima, Perú, y describir

		l y Salud Pública	Staphylococcus aureus in a tertiary care hospital in Peru. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021 Apr-Jun;38(2):313-317. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2021.382.6867.	in a tertiary care hospital in Peru	sus características moleculares y de resistencia antimicrobiana.
8	2019	Journal of Antimicrobial Chemotherapy (JAC)	Sader HS, Castanheira M, Arends SJR, Goossens H, Flamm RK. Geographical and temporal variation in the frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from patients hospitalized with bacterial pneumonia: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). J Antimicrob Chemother. 2019 Jun 1;74(6):1595-1606. doi: 10.1093/jac/dkz074.	Geographical and temporal variation in the frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from patients hospitalized with bacterial pneumonia: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016)	Evaluar la frecuencia y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de patógenos recolectados durante los 20 años del Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY de pacientes hospitalizados con neumonía bacteriana.
9	2018	Biomédica	Leal AL, Ovalle MV, Cortés JA, Montañes AM, De la Rosa ZR, Rodríguez JY, Gualtero S, Ariza B, Sussman O, Torres MDP. In vitro activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals. Biomedica. 2018 Dec 1;38(4):507-513. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.v38i4.4022.	In vitro activity of tedizolid and other comparator drugs in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolates in skin and soft tissue infections in seven Colombian hospitals	Conocer la actividad antimicrobiana del tedizolid y de algunos antibióticos de comparación en aislamientos de MRSA causante de infecciones de piel y tejidos blandos en hospitales de Colombia.
10	2021	Infection & Drug Resistance	Vazquez-Rosas GJ, Merida-Vieyra J, Aparicio-Ozores G, Lara-Hernandez A, De Colsa A, Aquino-Andrade A. Molecular Characterization of <i>Staphylococcus aureus</i> Obtained from Blood Cultures of Paediatric Patients Treated in a Tertiary Care Hospital in Mexico. Infect Drug Resist. 2021 Apr 21;14:1545-1556. doi: 10.2147/IDR.S302416.	Molecular Characterization of <i>Staphylococcus aureus</i> Obtained from Blood Cultures of Paediatric Patients Treated in a Tertiary Care Hospital in Mexico	Caracterizar cepas de <i>S. aureus</i> obtenidas de hemocultivos de pacientes pediátricos tratados en un hospital de tercer nivel.
11	2020	Revista da Sociedade Brasileira de	Rossato AM, Primon-Barros M, Rocha LDL, Reiter KC, Dias CAG, d'Azevedo PA. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from hospitals	Evaluar la susceptibilidad antimicrobiana e identificar los genes de resistencia en MRSA

		Medicina Tropical	isolated from hospitals in South Brazil between 2014-2019. Rev Soc Bras Med Trop. 2020 Nov 6;53:e20200431. doi: 10.1590/0037-8682-0431-2020.	in South Brazil between 2014-2019	obtenidos de hospitales en el sur de Brasil.
12	2018	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	Sohail, Muhammad and Latif, ZakiaMolecular analysis, biofilm formation, and susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains causing community- and health care-associated infections in central venous catheters. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]. 2018, v. 51, n. 05, pp. 603-609. Available from: https://doi.org/10.1590/0037-8682-0373-2017 .	Molecular analysis, biofilm formation, and susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains causing community- and health care-associated infections in central venous catheters	Aislar e identificar los patógenos causantes de las infecciones relacionadas con el catéter venoso central (CVC) y determinar el antibiograma, el potencial de biopelícula y los genes de adhesión en la superbacteria MRSA.
13	2017	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Arias, Cesar A et al. "A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of Staphylococcus aureus Bacteremia in Nine Latin American Countries." Antimicrobial agents and chemotherapy vol. 61,10 e00816-17. 22 Sep. 2017, doi:10.1128/AAC.00816-17	A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of Staphylococcus aureus Bacteremia in Nine Latin American Countries	Caracterizar la estructura poblacional de la bacteriemia por <i>S. aureus</i> y la epidemiología molecular cambiante de MRSA en un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo de bacteriemia por <i>S. aureus</i> que abarca 3,5 años (2011 a 2014) en hospitales seleccionados de nueve países latinoamericanos.

Tabla 2. Búsqueda de información en Latinoamérica por *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid.

En la tabla 3 se encuentra lo referente a la búsqueda de resistencia a daptomicina por *Staphylococcus aureus* en Estados Unidos, donde se encontraron 12 referencias.

No.	Año de publicación	Nombre de revista	Cita completa	Título artículo	Objetivo general de la investigación
1	2020	F1000 Research	John J Jr. The treatment of resistant staphylococcal infections. F1000Res. 2020 Feb 26;9:F1000 Faculty Rev-150. doi: 10.12688/f1000research.17718.1.	The treatment of resistant staphylococcal infections	El objetivo era centrarse en algunas recomendaciones "básicas" para terapias más nuevas como alternativas a la vancomicina. Además, en su mayor parte, abordaremos la terapia antimicrobiana de los estafilococos coagulasa positivos patógenos, <i>S. aureus</i> , a pesar de que las infecciones debidas a

					múltiples especies de estafilococos coagulasa negativos (SNC) constituyen un peligro real y presente de producir una infección humana.
2	2020	Pharmacotherapy	Kale-Pradhan PB, Giuliano C, Jongekrijg A, Rybak MJ. Combination of Vancomycin or Daptomycin and Beta-lactam Antibiotics: A Meta-analysis. <i>Pharmacotherapy</i> . 2020 Jul;40(7):648-658. doi: 10.1002/phar.2437.	Combination of Vancomycin or Daptomycin and Beta-lactam Antibiotics: A Meta-analysis	El objetivo principal de este metanálisis fue comparar el fracaso clínico con la combinación de vancomicina o daptomicina con BL versus vancomicina o daptomicina en monoterapia en bacteriemia o endocarditis por MRSA.
3	2019	Science Direct	Crass RL, Powell KL, Huang AM. Daptomycin for the treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> infections complicated by septic pulmonary emboli. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 2019 Feb;93(2):131-135. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.004.	Daptomycin for the treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> infections complicated by septic pulmonary emboli	Evaluar la literatura disponible para determinar si la daptomicina es una opción viable para el tratamiento de la EI complicada por SPE.
4	2019	The Journal of Antimicrobial Agents Chemotherapy	Sader HS, Castanheira M, Arends SJR, Goossens H, Flamm RK. Geographical and temporal variation in the frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from patients hospitalized with bacterial pneumonia: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2019 Jun 1;74(6):1595-1606. doi: 10.1093/jac/dkz074.	Geographical and temporal variation in the frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from patients hospitalized with bacterial pneumonia: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016)	Informar las tendencias en la distribución de organismos y la resistencia a los antimicrobianos entre los aislamientos de infecciones sanguíneas enviados al programa SENTRY durante los primeros 20 años del programa
5	2019	International Journal of Medical Microbiology	Christoph M. Ernst, Andreas Peschel, MprF-mediated daptomycin resistance, <i>International Journal of Medical Microbiology</i> , Vol 309, Issue 5, 2019, Pages 359-363, ISSN 1438-4221, https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.05.010 .	MprF-mediated daptomycin resistance	Mostrar los conocimientos estructurales recientes sobre <i>MprF</i> y los estudios con mutantes isogénicos que han dado lugar a un nuevo modelo de resistencia a la daptomicina mediada por <i>MprF</i> , que armoniza la mayoría de los fenotipos observados y proporciona una base para desafiar las investigaciones bioquímicas.
6	2018	Antimicrobial resistance and infection control	Kates AE, Thapaliya D, Smith TC, Chorazy ML. Prevalence and molecular characterization of <i>Staphylococcus aureus</i> from human	Prevalence and molecular characterization of <i>Staphylococcus</i>	Determinar la prevalencia de colonización intestinal por <i>S. aureus</i> en pacientes de un gran hospital universitario y determinar

			stool samples. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Mar 20;7:42. doi: 10.1186/s13756-018-0331-3.	<i>aureus</i> from human stool samples	las características moleculares de las cepas identificadas. El segundo objetivo de esta investigación fue determinar los factores de riesgo asociados a la colonización intestinal por <i>S. aureus</i> .
7	2021	Journal of global antimicrobial resistance	AlQahtani H, Baloch S, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Tabb D. Influence of the minimum inhibitory concentration of daptomycin on the outcomes of <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia. J Glob Antimicrob Resist. 2021 Mar;24:23-26. doi: 10.1016/j.jgar.2020.11.015.	Influence of the minimum inhibitory concentration of daptomycin on the outcomes of <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia	Evaluar el efecto de la CMI de daptomicina sobre los resultados de la bacteriemia por <i>S. aureus</i> .
8	2020	Antimicrobial agents and chemotherapy.	Miller CR, Dey S, Smolenski PD, Kulkarni PS, Monk JM, Szubin R, Sakoulas G, Berti AD. Distinct Subpopulations of Intravalvular Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> with Variable Susceptibility to Daptomycin in Tricuspid Valve Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Feb 21;64(3):e01593-19. doi: 10.1128/AAC.01593-19.	Distinct Subpopulations of Intravalvular Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> with Variable Susceptibility to Daptomycin in Tricuspid Valve Endocarditis	Comprender la evolución y la aptitud de <i>S. aureus</i> in vivo en la terapia con daptomicina y el papel de los betalactámicos para prevenir la selección de subpoblaciones resistentes a la daptomicina.
9	2019	Antimicrobial agents and chemotherapy.	Kaye KS, Patel T, Drusano G. Is Daptomycin plus Ceftaroline the Way To Go for Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Bacteremia? Antimicrob Agents Chemother. 2019 Oct 22;63(11):e01725-19. doi: 10.1128/AAC.01725-19.	Is Daptomycin plus Ceftaroline the Way To Go for Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Bacteremia?	Demostrar una disminución de la mortalidad entre los pacientes que recibieron daptomicina y ceftarolina en comparación con el tratamiento estándar (es decir, monoterapia con vancomicina o daptomicina)
10	2021	Clinical Infectious Diseases	Marin L Schweizer, Kelly Richardson, Mary S Vaughan Sarrazin, Michihiko Goto, Daniel J Livorsi, Rajeshwari Nair, Bruce Alexander, Brice F Beck, Michael P Jones, Mireia Puig-Asensio, Daniel Suh, Madeline Ohl, Eli N Perencevich, Comparative Effectiveness of Switching to Daptomycin Versus Remaining on Vancomycin Among Patients With Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Bloodstream Infections, Clinical Infectious Diseases, Vol 72, 15 January 2021,	Comparative Effectiveness of Switching to Daptomycin Versus Remaining on Vancomycin Among Patients With Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Bloodstream Infections	Evaluar la efectividad del cambio de vancomicina a daptomicina en comparación con permanecer con vancomicina entre pacientes con MRSA BSI.

			Pages S68–S73, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1572		
11	2021	Microbial Pathogenesis	Liu WT, Chen EZ, Yang L, Peng C, Wang Q, Xu Z, Chen DQ. Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in <i>Staphylococcus aureus</i> : A comprehensive review. <i>Microb Pathog.</i> 2021 Jul;156:104915. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104915.	Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in <i>Staphylococcus aureus</i> : A comprehensive review	Resumir los modos de acción moleculares de los antibióticos y los diferentes genes mutantes a nivel del genoma completo, lo que ayudará en un mayor desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento eficaz de MRSA basados en la descripción de diferentes mecanismos de resistencia de los antibióticos clásicos.
12	2019	Hospital practice (1995)	Mootz ML, Britt RS, Mootz AA, Lee GC, Reveles KR, Evoy KE, Teng C, Frei CR. Comparative-effectiveness of ceftaroline and daptomycin as first-line MRSA therapy for patients with sepsis admitted to hospitals in the United States Veterans Health Care System. <i>Hosp Pract (1995)</i> . 2019 Oct;47(4):186-191. doi: 10.1080/21548331.2019.1676540.	Comparative-effectiveness of ceftaroline and daptomycin as first-line MRSA therapy for patients with sepsis admitted to hospitals in the United States Veterans Health Care System	Comparar el reingreso hospitalario y la mortalidad de pacientes con sepsis que recibieron ceftarolina o daptomicina como tratamiento de primera línea por MRSA.

Tabla 3. Búsqueda de información en Estados Unidos de resistencia a daptomicina por *Staphylococcus aureus*.

En la tabla 4 se encuentra lo referente a la búsqueda de resistencia a linezolid por *Staphylococcus aureus* en Estados Unidos, donde se encontraron 6 referencias.

No.	Año de publicación	Nombre de revista	Cita completa	Título artículo	Objetivo
1	2017	BMC nephrology	Liu P, Capitano B, Stein A, El-Solh AA. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. <i>BMC Nephrol.</i> 2017 May 22;18(1):168. doi: 10.1186/s12882-017-0581-y.	Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis	Evaluar si la función renal basal afecta los resultados del tratamiento de linezolid y vancomicina (con un régimen de dosis optimizada) para la neumonía por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (MRSA).
2	2018	Diagnostic microbiology and	Suwantarat N, Rubin M, Bryan L, Tekle T, Boyle MP, Carroll KC, Jennings MT. Frequency of small-	Frequency of small-colony variants and antimicrobial	Caracterizar la infección por SCV (variantes de colonias pequeñas) MRSA en una población con FQ

		infectious disease	colony variants and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in cystic fibrosis patients. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2018 Apr;90(4):296-299. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.012.	susceptibility of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in cystic fibrosis patients	adulta y pediátrica e identificar patrones de susceptibilidad a los antibióticos exclusivos de SCV MRSA.
3	2019	The annals of pharmacotherapy	Fusco NM, Meaney CJ, Frederick CA, Prescott WA Jr. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Linezolid for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis. <i>Ann Pharmacother.</i> 2020 Mar;54(3):197-204. doi: 10.1177/1060028019885651.	Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Linezolid for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis	Comparar la tasa de retorno a la función pulmonar basal entre individuos con APE de FQ tratados con vancomicina o linezolid.
4	2021	International journal of infectious diseases	Carvalhoes CG, Sader HS, Rhomberg PR, Mendes RE. Tedizolid activity against a multicentre worldwide collection of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> recovered from patients with pneumonia (2017-2019). <i>Int J Infect Dis.</i> 2021 Jun;107:92-100. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.014.	Tedizolid activity against a multicentre worldwide collection of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> recovered from patients with pneumonia (2017-2019)	Evaluar la actividad antimicrobiana de tedizolid y comparadores frente a una gran colección mundial de aislados de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Streptococcus pneumoniae</i> recuperados de pacientes con neumonía.
5	2019	Diagnostic microbiology and infectious disease	Crass RL, Powell KL, Huang AM. Daptomycin for the treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> infections complicated by septic pulmonary emboli. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2019 Feb;93(2):131-135. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.004.	Daptomycin for the treatment of <i>Staphylococcus aureus</i> infections complicated by septic pulmonary emboli	Evaluar la literatura disponible para determinar si la daptomicina es una opción viable para el tratamiento de la EI complicada por SPE.
6	2021	Microbial pathogenesis	Liu WT, Chen EZ, Yang L, Peng C, Wang Q, Xu Z, Chen DQ. Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in <i>Staphylococcus aureus</i> : A comprehensive review. <i>Microb Pathog.</i> 2021 Jul;156:104915. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104915.	Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in <i>Staphylococcus aureus</i> : A comprehensive review	Resumir los modos de acción moleculares de los antibióticos y los diferentes genes mutantes a nivel del genoma completo, lo que ayudará en un mayor desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento eficaz de MRSA basados en la descripción de diferentes mecanismos de resistencia de los antibióticos clásicos.

Tabla 4. Búsqueda de información en Estados Unidos de resistencia a linezolid por *Staphylococcus aureus*.

7.3 Resultados y discusión de la actividad antimicrobiana de *S. aureus* a daptomicina y linezolid.

Aunque muchos antibióticos son activos contra los estafilococos, durante los últimos 40 años, la resistencia a los antibióticos, en particular la resistencia a los antibióticos betalactámicos ha dificultado la terapia antimicrobiana. El término "resistencia a la meticilina" es un término histórico y ahora se refiere a la capacidad de los estafilococos, en particular el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), para resistir la acción de los antibióticos betalactámicos. Esta resistencia está codificada por el gen *mecA* transportado en un casete genético complejo, SCC *mec*. La vancomicina y los antibióticos antiguos siguen siendo la piedra angular del tratamiento de los estafilococos resistentes a meticilina, sin embargo, existen antibióticos más recientes como daptomicina (82) o linezolid que valdría la pena conocer sobre su actividad antimicrobiana y explorar similitudes o diferencias reportadas en cuanto a región, población o fenotipo de *S. aureus*.

7.3.1 Situación de actividad antimicrobiana de *S. aureus* a daptomicina en Latinoamérica.

Dado que daptomicina presenta solamente punto de corte de sensibilidad, nos referiremos a su perfil como sensible o no susceptible.

En términos generales, los resultados de la búsqueda y análisis de artículos muestran bajos resultados de no susceptibilidad de *S. aureus* a daptomicina a nivel *in vitro* por los métodos convencionales para la determinación de su perfil.

En un estudio multicéntrico (Red Mundial de Hospitales dentro de los que se encontraba América Latina con 473 hospitales), donde el objetivo era realizar un comparativo de la actividad antimicrobiana entre telavancina y otros antibióticos como daptomicina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, levofloxacin, linezolid, tetraciclina, vancomicina y trimetoprima-sulfametoxazol, en pacientes con bacteriemia o endocarditis infecciosa del lado derecho por *S. aureus*, se determinó que, los resultados de no susceptibilidad a daptomicina por microdilución en caldo fueron del 0.3%, para MRSA MDR (multidrogoresistente) (definida como aislados de MRSA (resistentes a la meticilina [oxacilina]) resistentes a tres o más clases de fármacos adicionales) fueron de 0.7% y para

MRSA que presentaba una CIM a vancomicina de 2-4 μg / ml, los resultados de no susceptibilidad a daptomicina fueron de 2% (83), es decir, daptomicina mostro buena actividad *in vitro* frente a MRSA y MRSA MDR cuando fue comparada con telavancina, incluso una actividad superior a ésta última.

Así mismo, Diekema y colaboradores (84) en su estudio de “La microbiología de la infección del torrente sanguíneo: tendencias de 20 años del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY”, en el que se tenían aislamientos de centros médicos de América del Norte, América Latina y Europa, se encontró como patógeno más común, *Staphylococcus aureus*, con un 20.7% de aislados que causaron infecciones del torrente sanguíneo y donde finalmente determinaron que la resistencia a daptomicina por parte de este microorganismo es muy rara (< 0.1%).

Por el contrario, existen otras experiencias en investigación en *S. aureus* frente a daptomicina, y es el caso de Brasil. Resultados encontrados en estudios realizados en este país muestran que la no susceptibilidad a daptomicina está por encima del 20%. Una primera revisión de la literatura en este país muestra el trabajo de Damasco y colaboradores quienes en los años 2011 a 2015 evaluaron aislados de *S. aureus* de pacientes con infección del torrente sanguíneo que arrojaron un porcentaje de no susceptibilidad del 23.5% que incluían tanto *S. aureus* resistentes a meticilina como sensibles. Estos hallazgos iniciales de resistencia muy diferentes a los reportados por otros países, generó inquietud en cuanto a posible asociación entre la resistencia a daptomicina y clones de *S. aureus* presentados en el medio hospitalario en estudio. Por lo tanto, realizaron análisis moleculares en búsqueda de clonalidad por medio de técnicas de PCR multiplex con tipificación del gen *mecA* y *SCCmec* encontrando linajes de MRSA como USA100, USA800, USA1100, USA400. La mayor cantidad de casos resistentes a daptomicina correspondieron al linaje USA100 de *S. aureus*. (85).

Una segunda experiencia en este sentido realizada en Brasil, por Okado y colaboradores (86) presenta la forma inesperada en la que algunos aislados de MRSA cambiaron su CMI de 1 μg / ml a 2 μg / ml después de estar 48 horas en incubación, considerándose finalmente esos aislamientos como no susceptibles a daptomicina y de manera similar esos mismos aislados cambiaron su CMI de vancomicina de 2 μg / ml a 4 μg / ml después de 48 horas,

considerándose también estos aislamientos como positivos en la prueba de detección de hVISA (*S. aureus* heterogéneo-intermedio a vancomicina). Estos autores realizan una lectura después de 48 h de incubación de los antimicrobianos bactericidas, contrario a las 24 h estándar, esto con el fin de evaluar la posible presencia de una subpoblación persistente, ya que un aislado se podría considerar heterorresistente si se observaba crecimiento después de 48 horas a concentraciones antimicrobianas del doble de punto de corte. (83)

Las diferencias en los resultados de resistencia de Brasil frente a otros países de América pueden estar relacionadas con el tiempo de seguimiento de casos en instituciones hospitalarias, y, por lo tanto, con un posible subregistro de casos. Por ejemplo, Diekema y colaboradores (84) estudian el programa SENTRY y realizan una publicación sobre la vigilancia epidemiológica de este microorganismo en el año 2019 con una cobertura en vigilancia de 20 años donde no se presenta información de la incidencia de las infecciones en determinadas regiones y declaran como limitación que, al ser una vigilancia tan larga en el tiempo, varios centros médicos se retiraron del programa, lo cual generó que no se presentará una constante notificación de casos en el tiempo. Sin embargo, estas limitaciones son conocidas como posibilidad en este tipo de programas multicéntricos de recopilación estadística de datos.

De forma similar, sucedió con la evaluación de la actividad *in vitro* de ceftarolina y comparadores como daptomicina en aislados de *Staphylococcus aureus* en los resultados de 6 años (2012-2017) del programa ATLAS que incluía centros médicos de cinco regiones geográficas (Europa, Asia-Pacífico, América del Sur, África-Asia Occidental y Estados Unidos); en América del Sur se analizaron 12.855 aislamientos y se concluyó con respecto a daptomicina, que éste antibiótico presentaba un 99.8% de susceptibilidad (87).

Durante los años de 2006 a 2011 se lleva a cabo un estudio que compromete a varios países de la región. Este estudio analizó 1.189 aislados de MRSA sensibles a la vancomicina, provenientes de 9 países de Latinoamérica y se concluye que en países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Perú y Venezuela no se ha encontrado resistencia a daptomicina por *S. aureus* hasta el año 2016 (88,89).

Otra experiencia multicéntrico corresponde al estudio realizado por Piérard y Stone en el año 2021 (90), donde se evaluó la actividad *in vitro* de ceftarolina y otros antibióticos que se

compararon frente a aislamientos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*. Estos fueron recolectados en Europa (14408 aislamientos; 53,9%), Asia / Pacífico Sur (SP) (5317; 19,9%), América Latina (4268; 16,0%) y África / Oriente Medio (ME) (2753; 10,3%). En todas las regiones los pacientes presentaban infecciones cutáneas y se encontró una resistencia de 0.1% a daptomicina en los aislados de MRSA, nuevamente soportando la alta sensibilidad de este microorganismo a daptomicina.

Por otro lado, respecto a estudios relacionados en este tema de infecciones de huesos y articulaciones, en Latinoamérica, Jones y colaboradores (91) en su estudio sobre la actividad de telavancina frente a patógenos grampositivos, reportan que la no susceptibilidad en aislados de MRSA a daptomicina es de 0.2%, siendo todos los casos sensibles a telavancina, sin embargo, los autores no mencionan la razón por la cual en 0.2% de los aislados no se presenta susceptibilidad a daptomicina y por eso, futuros estudios deberían plantearse para responder cuál es el mecanismo por el cual se presenta más sensibilidad a telavancina que a daptomicina en MRSA.

En infecciones relacionadas con la piel, la estructura de la piel y los tejidos blandos, en tres hospitales de atención terciaria en Medellín-Colombia (92) y en siete hospitales de tercer nivel de complejidad en dos ciudades de Colombia (93) sin embargo no mencionan las ciudades que fueron incluidas en el estudio. Este estudio se realizó con el fin de conocer la actividad antimicrobiana del tedizolid y de algunos antibióticos en comparación incluyendo daptomicina en aislamientos de MRSA. En total se analizaron 102 aislamientos de MRSA y no se encontró ningún caso de no susceptibilidad a daptomicina lo cual indica una sensibilidad del 100% a este antibiótico por parte de MRSA(92,93). En la no susceptibilidad por parte de *S. aureus* a daptomicina, se reconoce la limitación en cuanto al reducido número de ciudades en Colombia y hospitales por ciudad.

El Instituto Nacional de Salud de Colombia periódicamente genera informes de la situación en resistencia bacteriana a nivel Nacional, el último realizado y divulgado en su página web corresponde al año 2018, en donde se muestra el consolidado de 76 aislamientos de *Staphylococcus spp* provenientes de 25 departamentos de Colombia se observa que no existe

resistencia a daptomicina por *S.aureus* y se observó una resistencia menor al 1% al linezolid (94).

En conclusión, excepto los datos presentados en Brasil, a nivel Latinoamérica no se presentan altos porcentajes de no sensibilidad a daptomicina, incluso hay algunos países sin presentación de casos. Adicionalmente, los cambios en la CMI de daptomicina después de 48 horas observados en algunos aislados estudiados por Okado y colaboradores (86) indican que se requieren más estudios para confirmar el proceso de resistencia generado después de que el microorganismo es expuesto al antibiótico por un periodo determinado de tiempo.

7.3.2 Situación de actividad antimicrobiana de *S. aureus* a linezolid en Latinoamérica.

La actividad de linezolid se ha mantenido en el tiempo, de hecho, casos de resistencia a linezolid se han reportado poco. Si bien *S. aureus* se encuentra asociado a la producción de diferentes infecciones, como bacteriemia y en infecciones asociadas a catéter venoso central, en ellas no se presentan habitualmente casos de resistencia a linezolid.

En un estudio realizado en el año 2018 por Sohail y colaboradores (95), con 1.156 muestras de sangre recuperada de catéter venoso central en un rango de tiempo de 2012 hasta 2016 no se encontró resistencia a linezolid. Así mismo, en México se analizaron muestras pediátricas de hemocultivos positivos para *S. aureus* en los que se encontraron 95 aislados de MRSA y 154 MSSA, encontrándose todos los aislamientos de ambos grupos de *S. aureus*, sensible a linezolid (46). También en los estudios realizados en bacteriemia causada por *S. aureus* con muestras coleccionadas por una red global de hospitales en América del Norte, dentro de los que se encontraba América Latina, se determinó que los aislamientos (473) de *S. aureus* MRSA, MRSA MDR y MRSA que presentaban una CIM intermedia a vancomicina, eran 100% sensibles a linezolid (83). De igual forma en, un estudio de evaluación y vigilancia realizado por Zhijie Zhang y colaboradores, se encontró que la proporción de MRSA en América Latina es alta con un 34.2% entre los años 2012 y 2016, pero con una total sensibilidad de 100% a Linezolid frente a aislamientos de *S. aureus* (96).

En aislados provenientes de pacientes con neumonía, Carvalhaes y colaboradores (97) usaron cepas bacterianas únicas de *S. aureus* del programa STAR (The Surveillance of Tedizolid

Activity and Resistance, por sus siglas en inglés) en el que se encontraba Latinoamérica entre 2017 y 2019. Es importante tener en cuenta que, aunque la prevalencia hallada de MRSA para esta región geográfica era de 28.8% y de *S. aureus* MDR del 10.3%, se encontró 100% de susceptibilidad a linezolid para ambos grupos. De la misma forma, en el estudio de vigilancia de 20 años (1997-2016) del programa SENTRY, Sader y colaboradores (98) analizaron aislados de *S. aureus* en los que no encontraron resistencia a linezolid por microdilución en caldo.

Respecto a los datos anteriores, es importante resaltar que si bien, no se presenta resistencia, los reportes pueden ser el resultado del número limitado de aislados de *S. aureus* en los estudios para esta región.

Así mismo, dentro de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus*, un estudio multicéntrico prospectivo y descriptivo realizado en Colombia en siete hospitales de tercer nivel, mostró que los 102 aislamientos circulantes de MRSA no presentaron resistencia frente a linezolid. Es importante llamar la atención en torno a la necesidad de mantener la vigilancia de los aislamientos de MRSA. Dada la poca información previa sobre la sensibilidad a la vancomicina, cabe suponer que las CIM de este antibiótico se han incrementado en Colombia en los últimos diez años. A su vez, Sin embargo, dado que el linezolid lleva en uso más de diez años, la frecuencia de resistencia parece ser considerablemente baja. En estudios multicéntricos alrededor del mundo, se ha determinado una tasa de resistencia extremadamente baja (inferior al 0,2 %), la mayoría de ellos con resistencia conferida por mutaciones en las proteínas ribosómicas o en el ARNr 23s. Cabe resaltar que es muy importante seguir haciendo este tipo de estudios después de la introducción del medicamento en el mercado para evaluar el comportamiento de la resistencia en el tiempo(93).

Otro estudio muy similar en infecciones de piel y tejidos blandos, pero además neumonía asociada al cuidado de la salud por patógenos grampositivos recolectados de 2012 a 2014, estudio dentro de su población 199 aislamientos de *S. aureus*, de los cuales 98 fueron MRSA y 101 MSSA; al evaluarse la actividad de linezolid, todos los aislamientos mostraron sensibilidad con MIC dos a tres diluciones por debajo del punto de corte (99). La experiencia en Brasil ha sido igual, durante los años 2014 a 2019, se realizó un estudio observacional

transversal con 217 aislados de MRSA obtenidos entre 2014 y 2019 del tracto respiratorio, sangre, piel y tejidos blandos, hueso y tejido conjuntivo y líquido de cavidad estéril en donde se observó un 100% de susceptibilidad a Linezolid. (100).

A nivel multicéntrico, tal vez el trabajo con mayor número de aislamientos en estudio fue el realizado en el año 2017 Vega y colaboradores donde el objetivo fue medir la actividad in vitro de la tigeciclina y los agentes comparadores que fueron evaluados frente a aislados grampositivos y gramnegativos recolectados en centros latinoamericanos entre 2004 y 2015 como parte del estudio de vigilancia global del ensayo de evaluación y vigilancia de tigeciclina. Se recolectaron muestras de todos los sitios del cuerpo y un máximo del 25% de los aislamientos podrían provenir de la orina, obteniéndose 4.563 aislamientos de *S. aureus*, de los cuales 48.3% fueron MRSA que no presentaron resistencia a linezolid (101).

Otra experiencia con un estudio multicéntrico es el realizado por grupo de investigación del doctor Cesar A. Arias y colaboradores en el año 2017 titulado “Un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte de epidemiología molecular y filogenómica de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en nueve países de América Latina” donde el objetivo de este estudio fue comprender las características clínicas y moleculares de la bacteriemia por *S. aureus* a gran escala, desde México hasta Argentina. Se tuvo en cuenta que la aparición de nuevos linajes genéticos de MRSA ha ocurrido en América Latina (LA) con el surgimiento y diseminación de la variante latinoamericana USA300 asociada a la comunidad (USA300-LV). Ellos analizaron MRSA del torrente sanguíneo recuperado de hospitales seleccionados en 9 países de América Latina. La secuenciación del genoma completo se realizó en 96 representantes de MRSA. MRSA representó el 45% del total (1.185 *S. aureus*) aislamientos de 1.010 pacientes. La mayoría de los aislados de MRSA pertenecían al grupo clonal (CC) 5. En Colombia y Ecuador, la mayoría de los aislados ($\geq 72\%$) pertenecían al linaje USA300-LV (CC8) y, en resumen, CC5 MRSA prevaleció en las infecciones del torrente sanguíneo en Latino América con excepción de Colombia y Ecuador, donde USA300-LV es ahora el linaje dominante. Cabe mencionar que solo una minoría de los aislados de *S. aureus* obtenidos de Colombia y Ecuador fueron resistentes a la meticilina (22% y 29%, respectivamente) y todos los aislados de *S. aureus* fueron sensibles a linezolid (102).

A pesar de todo lo mencionado anteriormente, se encontró una experiencia diferente en Perú. En un estudio descriptivo y transversal realizado en este país, se recolectaron 115 aislamientos de *S. aureus* reportados en sangre, líquidos o secreciones corporales estériles y se encontró 1 caso de resistencia a Linezolid, lo cual correspondió al 1.6% de resistencia. Los autores mencionan que el estudio presentó una limitante importante en cuanto al pequeño número de aislamientos analizados a nivel país durante el periodo de estudio (2017), y, además, que todos los aislamientos correspondieron a un único hospital, el hospital público de referencia ubicado en la zona norte de la ciudad de Lima y, por tanto, los resultados deben ser interpretados estrictamente como locales. (103).

En general, se observa entonces una sensibilidad total por parte de *S aureus* a linezolid en la experiencia Latinoamericana, excepto el estudio peruano que reporta resistencia por debajo de 2%, con limitaciones declaradas por los autores.

7.3.3 Situación de actividad antimicrobiana de *S. aureus* a daptomicina en Estados Unidos.

En Estados Unidos se ha presentado en los últimos años una prevalencia del 44,8% de casos MSRA, esto se conoce por estudios tales como el estudio realizado en clínicas de la Universidad de Iowa (UIHC) entre septiembre de 2010 y marzo de 2011 (104). Muy similar, Sader y colaboradores (98) realizaron un estudio sobre los resultados de 20 años del Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY donde se recolectaron un total de 102.995 aislamientos bacterianos consecutivamente (uno por paciente) entre 1997-2016 provenientes de 258 centros médicos en América del Norte y se encontró que el microorganismo más común fue *Staphylococcus aureus*, con porcentajes de resistencia a meticilina en descenso sustancial entre el 2005 a 2015(59,6% a 44,0%). MRSA se encontró como agente infectante en el 44% de las infecciones estudiadas y causó el 22% mortalidad. En los Estados Unidos, es muy importante ya que MRSA ha causado aproximadamente entre 11.000 y 18.000 muertes al año en la última década. (105).

La estrategia inicial en EEUU está dada en los casos de MRSA al uso de vancomicina, ceftarolina, daptomicina o linezolid, y de hecho han realizado estudios comparativos entre estos antibióticos mostrando ventajas y limitaciones en cuanto al uso de cada uno.

En el caso de daptomicina, por ejemplo, en los últimos años y basados en la experiencia hospitalaria y evidencia clínica, este antibiótico ha reemplazado a vancomicina tan pronto como surgen problemas como la falta de respuesta clínica o se observa toxicidad renal inminente. Una preocupación muy específica en cuanto a la actividad *in vitro* de vancomicina que ha provocado de cierta manera un mayor uso de daptomicina, ha sido el aumento de la CMI que iguala o supera los 2 µg / ml de vancomicina para muchos casos de *S. aureus*. Un estudio clásico de casos y controles realizado desde 2011 a 2017 donde se observaron 509 casos de *S. aureus* productor de bacteriemia sugirieron mejores resultados para daptomicina sobre la vancomicina debidas a MRSA (82).

Una búsqueda bibliográfica para el período de enero de 2010 a enero de 2019 utilizando las bases de datos MEDLINE y Embase arroja resultados de cuatro estudios sobre el tema. Las variables de estudio comunes en estos estudios fueron, la curación clínica y la mortalidad a los 30 o 60 días (3). En dos estudios retrospectivos, 60 a 70% de las cepas de *S. aureus* tenían una CIM de daptomicina baja ($\leq 0,5$ µg / ml) y los pacientes con bacteriemia por MRSA que fueron tratados con daptomicina en comparación con vancomicina tuvieron una tasa de mortalidad más baja (3,5% frente a 12,9%) y una tasa de curación clínica más alta (48,2% frente a 20%) (106).

Al parecer no es tan clara su sensibilidad en otro grupo de pacientes como por ejemplo en endocarditis de válvula tricúspide. Miller y colaboradores, determinaron la actividad de daptomicina en distintas subpoblaciones de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina en este grupo de pacientes encontrando una susceptibilidad variable a la daptomicina con una CMI de 0.5 µg / ml, sin embargo, los autores no mencionan el porcentaje de susceptibilidad obtenida en el estudio. La bacteriemia estafilocócica puede complicarse por el establecimiento de focos de infección profundamente arraigados, en particular cuando los inóculos infecciosos son altos, es decir, las bacterias en estos sitios pueden desarrollar características distintas de las de las bacterias circulantes. *Staphylococcus aureus* no

susceptibles a daptomicina se asocia con frecuencia a infecciones en áreas cavitadas con alto inóculo, incluidas osteomielitis y endocarditis. Las bacterias dentro de la cavitación pueden sobrevivir *in vivo* en parte desarrollando resistencia a los péptidos de defensa del huésped. Esto proporciona protección colateral contra la daptomicina y, por tanto, no es sorprendente que la no susceptibilidad a la daptomicina en *S. aureus* se asocia con peor pronóstico en bacteriemia. Este mismo artículo presentaba un hombre de 40 años quien ingresa al hospital con bacteriemia por MRSA, este paciente presentó endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide y los hemocultivos fueron positivos para MRSA, susceptibles tanto a la vancomicina como a la daptomicina. Se tomaron cultivos intraoperatorios de cada valva de la válvula tricúspide resecada. El prospecto anterior contenía numerosas colonias de *S. aureus* susceptibles a daptomicina (BSN9S) mientras que la valva septal contenía numerosas colonias exclusivamente de *S. aureus* que eran resistentes a la daptomicina (BSN9R). En el estudio se realizó una simulación de antibióticos para estas cepas, usaron cefazolina que no mostró ninguna actividad, se realizó monoterapia con vancomicina, aunque inicialmente fue eficaz contra ambas cepas encontradas en ambas valvas, favoreció el recrecimiento a las 24 y aunque hubo dosis adicionales, crecieron nuevamente a las 72 h al igual que daptomicina, pero daptomicina más cefazolina (DAP + CFZ) fue superior en la erradicación de BSN9S y BSN9R, lo que llevó las concentraciones celulares por debajo del límite de detección en 2 horas y mantuvo una actividad duradera durante la totalidad de las 72 h de simulación (107). Lo cual evidencia que la combinación de daptomicina con otro antibiótico puede resultar muy eficaz aun en infecciones tan complicadas como la endocarditis y la bacteriemia a causa de esta.

Daptomicina, aunque es eficaz y más aún, en combinación frente a otros antibióticos, resulta menos eficaz en comparación a ceftarolina. En un estudio de Mootz y colaboradores (108) se muestran las tasas de reingreso hospitalario de veteranos de los Estados Unidos que presentaban bacteriemia por MSRA, recibieron ceftarolina y daptomicina, respectivamente, fueron: 30 días (25% / 37%) 60 días (27% / 44%) y 90 días (28% / 46%,). Las tasas de mortalidad no ajustadas fueron: hospitalaria (7% / 12%), 30 días (3% / 9%), 60 días (6% / 12%), y 90 días (7% / 15%). De esta manera, la ceftarolina se asoció con menos reingresos hospitalarios en pacientes con sepsis y una menor mortalidad en comparación con la

daptomicina. Cabe resaltar que, aunque daptomicina es un antibiótico eficaz para MRSA, si se compara con otros podría ser menos justificado su uso.

Contrario a lo mencionado anteriormente, Kaye y colaboradores se preguntaron ¿Daptomicina más ceftarolina es el camino a seguir para la bacteriemia por MRSA? Es decir, si ceftarolina es mucho mejor que daptomicina y daptomicina en sí no es malo y puede ser eficaz, lo ideal podría ser combinar estos antibióticos y no usarlos como monoterapia; es así como se descubrió que el inicio temprano de una terapia combinada con daptomicina y ceftarolina es seguro y eficaz. En este estudio *in vivo*, 40 pacientes asignados prospectivamente al azar recibieron daptomicina más ceftarolina (n = 17) o monoterapia con vancomicina (n = 21) o monoterapia con daptomicina (n = 2); los resultados fueron los siguientes, la mortalidad hospitalaria fue del 0% (0/17) para la terapia combinada y del 26% (6/23) para la monoterapia (109)., de esta manera se demostró una ventaja en la terapia combinada, sobre todo en sujetos con fuentes endovasculares de infección. Si bien existen limitaciones notables, los resultados del estudio proporcionan resultados interesantes e innovadores que generan expectativas frente al uso de esta combinación en este grupo de población. (80).

Por otro lado, daptomicina puede resultar ser eficaz en otras infecciones causadas por *S. aureus* ya que según el estudio transversal realizado en clínicas de la Universidad de Iowa (UIHC) entre septiembre de 2010 y marzo de 2011 se evidencia que de 625 pacientes 58 fueron positivos para *S. aureus* causante de infecciones gastrointestinales y todos fueron sensibles a la daptomicina (104).

Adicionalmente se llevó a cabo un estudio donde se incluyeron pacientes ingresados en 124 Hospitales de Asuntos de Veteranos que experimentaron MRSA en el torrente sanguíneo y fueron tratados con vancomicina durante 2007–2014. En total, 7411 pacientes recibieron vancomicina para MRSA. Además, 606 (8,2%) pacientes cambiaron de vancomicina a daptomicina durante la primera hospitalización, y 108 (1,5%) cambiaron de vancomicina a daptomicina dentro de los 3 días posteriores al inicio de la vancomicina. En el análisis multivariado, el cambio a daptomicina dentro de los 3 días se asoció significativamente con una menor mortalidad a los 30 días (índice de riesgo [HR] = 0,48; intervalo de confianza [IC]

del 95%: 0,25, 0,92). Sin embargo, cambiar a daptomicina en cualquier momento durante la primera hospitalización no se asoció significativamente con la mortalidad a los 30 días (HR: 0,87; IC del 95%: 0,69, 1,09), lo que evidencia que el cambio a daptomicina dentro de los 3 días posteriores a la recepción inicial de vancomicina se asocia con una menor mortalidad a los 30 días entre los pacientes con MRSA. Este beneficio no se observó cuando el cambio ocurrió más tarde. De esta manera la daptomicina debe cambiarse y usarse lo más rápido posible para que logre ser eficaz contra *S. aureus* (110).

Daptomicina y vancomicina han sido fuente de muchos estudios como el de Kale-Pradhan y colaboradores donde se incluyeron 1636 pacientes con bacteriemia por MRSA que recibieron vancomicina o daptomicina en monoterapia versus la combinación de vancomicina o daptomicina más betalactámico para bacteriemia por MRSA. Los resultados mostraron que la terapia combinada se asoció con tasas de fracaso clínico significativamente más bajas (OR 0,56, IC del 95%: 0,39-0,79, I² = 26,22%, p = 0,001). La mejoría en el fracaso clínico fue impulsada por tasas más bajas de recaída y persistencia de bacteriemia. Sin embargo, no se observaron diferencias con la mortalidad. De esta manera la terapia combinada con vancomicina o daptomicina más betalactámico para la bacteriemia por MRSA mostró menores tasas de fracaso clínico, siendo importante nuevamente ver como las combinaciones de daptomicina con otro antibiótico potencializan su acción (111).

Otra infección a tratar es la embolia pulmonar séptica (SPE) la cual es una complicación de la endocarditis infecciosa (EI), aquí retomamos nuevamente la terapia combinada que podría ser efectiva contra *S. aureus* en este caso, para tratar la SPE, de esta manera se realizó un estudio donde los pacientes elegibles fueron asignados al azar a daptomicina o terapia de comparación, que consistió en vancomicina o una penicilina antiestafilocócica. El resultado primario fue el éxito clínico durante el seguimiento cuando se combinaba, ya que es ampliamente conocido que la daptomicina es ineficaz para el tratamiento de infecciones de origen pulmonar debido a la unión y secuestro dentro del surfactante pulmonar (112).

7.3.4 Situación de la actividad antimicrobiana de *S. aureus* a linezolid en Estados Unidos.

Como se ha mencionado anteriormente *Staphylococcus aureus* es uno de los principales patógenos asociados a hospitales y comunidades, llegando a ser un problema de salud pública mundial. La aparición MRSA junto con el uso generalizado de diferentes clases de antibióticos se ha convertido en un importante desafío terapéutico.

Este desafío terapéutico comprende diferentes opciones de tratamiento para *S. aureus* resistente a antibióticos β -lactámicos que incluyen antibiótico glucopéptido, antibiótico lipopéptido cíclico, cefalosporinas y antibiótico de la familia oxazolidinona siendo linezolid el más representativo y en los últimos años, han surgido algunos informes sobre los mecanismos de resistencia relevantes a este antibiótico (105) y se observa que su mecanismo está implicado en muchos casos.

Durante los años 2015 a 2017 se realizó un estudio por Fusco y colaboradores (113), quienes observan la efectividad comparativa de vancomicina versus linezolid para el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística. Ellos compararon la tasa de retorno a la función pulmonar basal entre individuos con (APE) exacerbaciones pulmonares agudas de la fibrosis quística (FQ) tratados con vancomicina o linezolid cuando se sospecha *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) Este estudio incluyó a personas hospitalizadas por APE de FQ desde el 1 de mayo de 2015 hasta el 30 de abril de 2017 que estaban infectadas con MRSA y tratadas con vancomicina o linezolid. Se incluyeron un total de 122 personas (vancomicina: n = 66; linezolid: n = 66). No existieron diferencias en el retorno del volumen respiratorio forzado (FEV) inicial entre la vancomicina (53 [80,3%]) y linezolid (50 [75,8%]). Sin embargo, vancomicina genera mucha más toxicidad; las reacciones adversas al fármaco se produjeron con mayor frecuencia en este antibiótico (10 casos [15,2%]) en comparación con linezolid (2 casos [3%]). En conclusión, en el estudio no se observó diferencias en la efectividad de la vancomicina en comparación con linezolid en términos de cambio en la función pulmonar para los APE de la FQ y la tasa de eventos adversos por medicamentos fue baja para ambos antibióticos. En las personas con FQ infectadas con MRSA que están experimentando un APE, la vancomicina o el linezolid

parecen ser opciones de tratamiento viables (113). Mas no se observa que el linezolid pueda llegar a ser mucho mejor respecto a su mecanismo de acción con respecto a la vancomicina.

Otro estudio acerca de usar linezolid para la fibrosis quística fue el de Suwantarat y colaboradores (114) acerca de la “Frecuencia de variantes de colonias pequeñas y susceptibilidad antimicrobiana de MRSA en pacientes con fibrosis quística” cabe resaltar que las variantes de colonias pequeñas (SCV) son un fenotipo distinto de *Staphylococcus aureus*, conocido por su papel en infecciones crónicas difíciles de tratar, incluida la enfermedad pulmonar por fibrosis quística (FQ). El objetivo de este estudio fue caracterizar la infección por SCV MRSA en una población con FQ adulta y pediátrica e identificar patrones de susceptibilidad a los antibióticos exclusivos de SCV MRSA. Para esto ellos obtuvieron 1161 muestras, de los cuales 200 aislamientos (17%) se identificaron como MRSA y 37 aislamientos de 28 pacientes se identificaron como SCV MRSA. Encontraron una mayor proporción de MRSA entre los aislados de SCV (37/66, 56%) en comparación con los aislados de la variante de colonia normal (NCV) (163/417, 39%). En comparación con los individuos con NCV MRSA, aquellos con SCV MRSA tienen tasas más altas de infección persistente por MRSA y función pulmonar más baja. Los aislados de MRSA de SCV fueron más resistentes que los de NCV, pero son muy susceptibles a linezolid con una eficacia del 86%, es decir, linezolid actúa muy bien para infecciones por fibrosis quística aun en variantes de inóculos pequeños de MRSA.

Linezolid resulta ser un antibiótico muy bueno para diferentes infecciones, Sader y colaboradores (97) realizaron un estudio sobre la actividad de tedizolid contra una colección mundial multicéntrica de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* recuperados de pacientes con neumonía entre 2017 y 2019, es en este estudio donde se observa cómo se comporta linezolid para tratar la neumonía. Para esto los aislamientos clínicos se recolectaron de pacientes en 96 centros médicos en la región de Asia y el Pacífico, Europa, América Latina y los EE. UU. Entre 2017 y 2019. Entre los agentes más activos frente a *S. aureus* (n = 4667), se encontró que linezolid fue 100,0% susceptible, aunque vancomicina también fue 100,0% susceptible, y según lo mencionado anteriormente con el estudio realizado por Nicolas M. Fusco y colaboradores, se observa nuevamente como linezolid resulta ser tan buen antibiótico como la vancomicina, específicamente en este caso, para infecciones por neumonía en

diferentes partes del mundo destacando esta vez a Estados Unidos. Aunque estos dos autores concuerdan en que linezolid y vancomicina actúan de forma similar y dan muy buenos resultados, dentro de este mismo estudio investigaron la farmacocinética / farmacodinámica (PK / PD) de estos dos antibióticos y demostraron que la vancomicina tiene una mala penetración pulmonar y conlleva el riesgo de nefrotoxicidad. Los estudios clínicos mostraron que los pacientes con neumonía nosocomial causada por MRSA y tratados con vancomicina tenían menos probabilidades de alcanzar el éxito clínico que los pacientes tratados con linezolid, destacando el potencial de las oxazolidinonas que puede ser mucho más efectivo (115).

Adicional a esto, un estudio de cohorte retrospectivo en el año 2017 que determinó la actividad antimicrobiana de linezolid y vancomicina en pacientes con neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la *meticilina* estratificados por función renal basal, mostró que la farmacocinética (PK) de linezolid y vancomicina se comportan de manera diferente esta vez en sujetos con insuficiencia renal ya que las concentraciones plasmáticas de linezolid no se ven afectadas en pacientes con esta condición indicando que la eficacia de linezolid y vancomicina para el tratamiento de la neumonía por MRSA no se vio afectada por el deterioro de la función renal, aunque cabe resaltar que según este estudio la diferencia de tratamiento a favor de linezolid en pacientes con neumonía por MSRA aún existe (116).

Aunque estos fármacos trabajan bien como monoterapia sucede que cuando se combina linezolid y vancomicina se muestra un gran resultado ya que a modo de ejemplo el tratamiento combinado de vancomicina y linezolid tiene una alta sensibilidad, y linezolid puede utilizarse como fármaco alternativo a la vancomicina (105).

Linezolid también es usado para para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* complicadas por émbolos pulmonares sépticos. La embolia pulmonar séptica (SPE) es una complicación de la endocarditis infecciosa (EI). En el estudio “Daptomicina para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* complicadas por émbolos pulmonares sépticos (SPE)” un hombre de 73 años con SPE tuvo una complicación debido a bacteriemia por MRSA relacionada con el catéter. El paciente estaba recibiendo nutrición parenteral total y desarrolló bacteriemia por MRSA. La bacteriemia persistió a pesar de 5 días de tratamiento con vancomicina y retirada del catéter; por lo tanto, la terapia se escaló a daptomicina y

después de más de una semana de tratamiento con daptomicina, el paciente desarrolló insuficiencia respiratoria que requirió intubación. Se encontró que tenía un derrame pleural masivo en el que creció MRSA después del drenaje. Dado que SPE era la fuente sospechosa de bacteriemia persistente, el tratamiento se cambió a linezolid y la bacteriemia se resolvió, demostrando cómo no se ha desarrollado una resistencia de este antibiótico y como este sigue siendo tan efectivo (112).

Aunque las resistencias a este antibiótico sean muy raras se debe tener precaución ya que linezolid tiene el potencial de antagonizar la daptomicina, por lo tanto, linezolid combinado con daptomicina no se recomienda, por ejemplo, para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *S. aureus*. A su vez linezolid es el primer antibiótico de la clase de oxazolidinona que está aprobado para patógenos grampositivos, aunque un estudio presentó una alta resistencia a linezolid y vancomicina frente a MRSA y MSSA. El gen *vanA* se detectó en el 72,7% de los aislados de VRSA y el gen *cfr* en el 78% de los aislados resistentes a linezolid (105) y los mecanismos que se le atribuyen a *S.aureus* sobre resistencia a linezolid se mencionan en el siguiente capítulo.

Según lo mencionado anteriormente en la discusión acerca de la acción antimicrobiana de daptomicina y linezolid, es importante mencionar que en general cuando se tiene una sospecha de una infección ocasionada por *Staphylococcus aureus* es importante conocer la epidemiología y la resistencia bacteriana que se presente en el lugar donde se dé el caso. En Colombia no hay reportes de *S.aureus* resistente a vancomicina y adicionalmente, es importante tener en cuenta el contexto de una infección y si el paciente presentando un mal estado general de salud, ya que si se tiene la sospecha de MSSA resistente no es justificable usar daptomicina como primera línea, debido a que antibióticos como vancomicina son mucho más asequibles. Las indicaciones de la daptomicina son dadas para infecciones de piel y tejidos blandos, así mismo es importante tener cuenta que pacientes con infecciones muy graves pueden tener de base una falla renal, que generaría ajustes de dosis, sepsis y neumonías asociadas, teniendo presente que daptomicina no está indicado en casos de neumonía dado que el surfactante pulmonar inactiva el medicamento, lo anterior dificultaría el uso de este antibiótico como primera línea. (8,117)

Respecto a linezolid y la razón por la que no está indicado como primera línea en Colombia es porque a pesar de que es un antibiótico indicado cuando hay una falla renal importante y cuando no se puede administrar vancomicina dado que esta genera nefrotoxicidad, su alto costo dificulta su uso y los efectos adversos suelen ser mucho más graves ya que tiende a causar mielotoxicidad y problemas hematológicos importantes. (8,118)

7.4. Mecanismos de no susceptibilidad o resistencia reportados en daptomicina y linezolid para *Staphylococcus aureus*.

Aunque la actividad antimicrobiana de daptomicina y linezolid es efectiva, durante los últimos años se ha reportado diversos mecanismos de resistencia que tiene *Staphylococcus aureus* para lograr evadir el mecanismo de acción de estos antibióticos. Esta resistencia que tiene *S.aureus* podría ser un grave problema de salud a nivel mundial ya que daptomicina y linezolid son antibióticos de última línea que lo ideal sería que siempre fueran eficaces, pero su tarea se ve afectada ya que se ha observado como esta bacteria es capaz de evolucionar y ser resistente a daptomicina y linezolid causando graves problemas para la salud.

7.4.1 Mecanismos de no susceptibilidad reportados en daptomicina para *Staphylococcus aureus*.

La actividad antimicrobiana de daptomicina para su uso en *Staphylococcus aureus* ha tenido buenos resultados y aun se responde bien al tratamiento en la mayoría de las ocasiones, sin embargo, hay preocupación a nivel mundial por la resistencia que está generando *S. aureus* a este antibiótico durante el tratamiento con él.

La aparición de resistencia a daptomicina se ha observado después de varias semanas de tratamiento con dosis de 4-6 mg/ kg, en pacientes que a menudo habían recibido vancomicina y/o tenían un foco de infección con una carga bacteriana elevada (artritis séptica,

osteomielitis, endocarditis o tromboflebitis), la presencia de un dispositivo o cuerpo extraño o de tejido mal perfundido (10).

Se han reportado resistencias a este antibiótico debido a la caracterización de aislados clínicos resistentes a daptomicina (DAP-R), que han surgido en pacientes durante la terapia con daptomicina, donde identifican consistentemente polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la proteína del factor de resistencia a múltiples péptidos (*MprF*) (119). *ClpP*, *RpoC*, *DltB*, *DltD*, *VraG*, *SpsB*, *FmtA*, *Asp23*, *YycFG*, *VraSR* y *PgsA*. A su vez la exposición a la daptomicina puede aumentar los niveles de ARNm de genes como *VraS*, *yycG* y *GraS*, lo que afecta la composición / grosor de la pared celular y conduce a la no susceptibilidad a DAP (105). El mecanismo de no susceptibilidad más reportado e importante es mediado por el gen *mprF* que codifica lisilfosfatidilglicerol sintetasa, una enzima involucrada en el metabolismo de los fosfolípidos. Se trata de una proteína con dos dominios funcionales, que transfiere moléculas de lisina cargadas positivamente y las agrega a fosfatidil glicerol en la membrana celular(120). Mutaciones en este gen conducen a un aumento en la producción de glicerol. El aumento de este compuesto en la capa externa de la membrana da como resultado una menor susceptibilidad a daptomicina y péptidos antimicrobianos catiónicos. Las mutaciones en esta región se han asociado a la no susceptibilidad a daptomicina tanto en mutantes obtenidos *in vitro* como en aislados clínicos. Es el único gen cuya asociación se ha demostrado una disminución de la susceptibilidad a la daptomicina de manera concluyente por delección de genes. Se acepta que la menor susceptibilidad a daptomicina está asociada, en este caso, al aumento de la síntesis de lisilfosfatidil glicerol, y a un paso mejorado de esta molécula a la capa exterior de la membrana. Finalmente, esto genera una mayor fuerza de repulsión eléctrica que dificulta el anclaje de daptomicina a la bicapa de fosfolípidos y cabe resaltar que las mutaciones de *mprF* son generalmente los primeros en aparecer. (117). El autor Peleg argumentó que las mutaciones en el extremo amino-terminal afectaría los dominios de la proteína transmembranal, mientras que los cambios en el terminal carboxi al final de la *mprF* daría lugar a un aumento de la lisinilación de proteínas y en su translocación hacia la capa exterior de la membrana, lo que conduce a un aumento en la capa externa con carga positiva que aumentaría la repulsión eléctrica contra la molécula de daptomicina (120).

Otro mecanismo en *Staphylococcus aureus* que disminuye la susceptibilidad a daptomicina es el mediado por el gen *yycG*, también conocido como *walK*, el cual codifica la síntesis de un sensor de histidina quinasa, y pertenece a la *yycF* / regulador *yycG*. Este regulador modula la síntesis de un número de proteínas, incluidas las proteínas implicadas en el metabolismo de la pared y la permeabilidad, así como algunos factores de virulencia en *S. aureus*, *B. subtilis* y *S. pneumoniae*. La aparición de mutaciones en este gen se ha asociado a la resistencia a otros antibióticos, como vancomicina, tanto solo como combinado con mutaciones en *mprF*, han sido también asociado a la no susceptibilidad a daptomicina en *S. aureus* (117)

Adicionalmente los genes *rpoB* y *rpoC* codifican el ARN bacteriano de las subunidades β y β' de la polimerasa. Las mutaciones descritas en estos dos genes asociados a la no susceptibilidad a la daptomicina son diferentes de los que afectan a otros antibióticos, como rifampicina. A diferencia de las mutaciones de *mprF*, que suelen surgir en tiempos relativamente tempranos durante el proceso de selección, *rpoB* y las mutaciones *rpoC* aparecen más tarde (121).

Se ha demostrado que una mutación puntual en el gen *rpoB*, como A477D o A621E, puede reducir la susceptibilidad tanto a la daptomicina como a la vancomicina. También se ha demostrado que tales mutaciones causan engrosamiento de la pared celular y reducción de la carga negativa de la capa exterior en *S. aureus*(117).

Las mutaciones puntuales en *cls2* también se han asociado a no susceptibilidad a la daptomicina. Este gen codifica una cardiolipina sintasa (122). La cardiolipina sintasa en *S. aureus* está implicada en la síntesis de cardiolipina a partir de fosfatidil glicerol en algunas situaciones metabólicas, como la evolución de la fase de crecimiento logarítmica a la estacionaria. Hipotéticamente las mutaciones en *cls2* pueden alterar esta vía metabólica, lo que lleva a acumulación de fosfatidil glicerol en la pared (117).

Otro mecanismo está asociado al locus *agrA19* que codifica un sistema de detección de quórum en *S. aureus* que controla la expresión de varios genes, incluyendo genes de virulencia, a través de dos componentes sistema (123). *AgrA* es un regulador de respuesta

que regula su propio promotor, P2, en el locus agr, y el promotor RNAIII. RNAIII es el efector del sistema agr. Cientos de genes han sido identificados regulados positivamente por RNAIII (124). De lo contrario, los mutantes *agr* muestran una disminución de la autólisis. El gen *pgsA* codifica una fosfatidil transferasa implicado en la síntesis de fosfatidil glicerol, el más importante fosfolípido aniónico en la membrana citoplasmática. Las mutaciones en este gen se han asociado a la resistencia a daptomicina en *B. subtilis*, pero aún no en *S.aureus* (117).

Adicionalmente el gen *pnpA* que codifica una polinucleótida fosforilasa, entre otras funciones, es necesaria para la expresión de ciertos genes de virulencia. Los productos del operón *dltABCD* están implicados en la D-alaninación del ácido teicoico de la pared celular en muchas bacterias grampositivas y las mutaciones en este operón conducirían a un aumento en la carga positiva de la membrana celular, actuando muy similar a las mutaciones de *mprF* (117).

Según lo anterior, para ser una molécula reciente, se están reportando de manera muy rápida mecanismos que influyen en la disminución de susceptibilidad y que a futuro podrían ser la causa del fallo terapéutico del uso de daptomicina para *Staphylococcus aureus* y según el estudio realizado por Casanova y colaboradores titulado “Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*” Son necesarios más estudios para conocer la frecuencia y la trascendencia real de cada mutación in vitro e in vivo, y cómo estas mutaciones, impactan en el fenotipo y en el biología del microorganismo (117).

7.4.2 Mecanismos de resistencia reportados en linezolid para *Staphylococcus aureus*.

Los porcentajes de resistencia de *Staphylococcus aureus* a Linezolid, aunque aún no son tan significativos ya se reportan mecanismos que podrían evolucionar y generar un problema que afectaría a la población infectada con *S.aureus*.

La administración es de 600 mg/12h por vía oral o intravenosa y se obtiene un pico sérico de 12 mg/L con la primera dosis y de 18 mg/L (10).

Dentro de los mecanismos de resistencia a Linezolid por *S. aureus* reportados en la literatura está la resistencia por mutantes ribosomales. Un ejemplo de esto son las mutaciones ribosómicas en los genes de ARNr 23S que alteran las bases en el sitio de unión de linezolid o cerca de él y ocurren en varias bacterias diferentes. El patrón de resistencia encontrado depende del organismo. A menudo, el nivel de resistencia se debe a las bases que están directamente implicadas en la unión al fármaco o que están ubicadas cerca del sitio de unión (125).

También existe la resistencia a linezolid mediada por el gen *cfr* que codifica una metiltransferasa que metila un nucleótido específico, A2503, en la diana de unión del linezolid (dominio V del 23S rRNA). Confiere resistencia a fenicoles (cloranfenicol) lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas (retapamulina) y estreptogramina A. Está asociado a elementos genéticos móviles por lo que existe transferencia horizontal. Da lugar a un fenotipo de multiresistencia. Adicional a lo anterior, es preciso decir que el mecanismo de resistencia a linezolid más común tiene lugar por una mutación en un nucleótido en el sitio de unión del antibiótico (dominio V del ARNr 23S), siendo la mutación G2576T la más frecuente, aunque se han descrito otras como T2500A. Además, *in vitro* se han descrito una gran variedad de mutaciones en el dominio V del ARNr 23S en *S. aureus*, como C2192T, G2447T, A2503G, T2504C, G2505A and G2766T. Estas mutaciones requieren una generación de *novo*, por lo que la frecuencia de resistencia es baja además en estafilococos existe una redundancia de los genes de ARNr (5-6 copias en *S. aureus*) y no existe transferencia genética horizontal. De esta manera puede haber resistencias debido a presencia única del gen *cfr*, por mutaciones del 23S ARNr o por mutaciones en 23S ARNr en combinación con el gen *cfr* (126).

Se han reportado genes de resistencia adicionales, entre ellos *poxtA* y *optrA* que codifican una proteína transportadora tipo ATP-binding cassette (ABC)-F que confiere resistencia a las oxazolidinonas (linezolid y tedizolid) y fenicoles a través de un mecanismo de protección del ribosoma (127).

Como se mencionó anteriormente la mutación G2576U es importante ya que ha informado en *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* y existe una clara correlación entre la CMI, el linezolid y el número de operones de ARNr mutados. También se han observado mutaciones

U2500A y G2447U en aislados clínicos de *S. aureus*. Es relevante resaltar que parece que la exposición prolongada al antibiótico selecciona variantes en las que una copia mutada del gen del ARNr proporciona la plantilla para la conversión del gen para alterar copias adicionales. Por tanto, existe un equilibrio entre la aptitud y la resistencia, pero en un paciente inmunodeprimido, el mutante menos robusto, pero más resistente aún puede causar infección (125).

Adicionalmente, las mutaciones en *rplD* y *rplC* generan la resistencia a linezolid y es debido a mutaciones en la proteína L4, que está codificada por el gen *rplD*, y en la proteína L3, codificada por el gen *rplC* (128). Las cuales también están relacionadas con una disminución de la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a las oxazolidinonas. Ambas son proteínas estructurales y cabe mencionar que la combinación de dos o más mecanismos en una cepa de *Staphylococcus* sp produce una elevación notable de la CMI a linezolid (126).

8. Conclusiones

- En Latinoamérica, a excepción de Brasil, se reporta en la literatura, total susceptibilidad a daptomicina para *S. aureus* meticilino sensible y meticilino resistente.
- En Estados Unidos el tratamiento con terapia combinada (daptomicina + ceftarolina), ha mostrado una mayor tasa de éxito terapéutico y menor porcentaje de recaídas en comparación con daptomicina en monoterapia. La no susceptibilidad a daptomicina se asocia con frecuencia a infecciones en áreas cavitadas con alto inóculo, incluidas osteomielitis y endocarditis.
- En Estados Unidos la actividad antimicrobiana de linezolid frente a *S. aureus* aún es poco conocida, y son necesarios estudios adicionales que indaguen y expliquen si se presenta resistencia a este antibiótico por parte *S. aureus*.
- En Latinoamérica la actividad de linezolid se mantiene sin cambios relevantes en los últimos 17 años, sin embargo, los pocos datos de resistencia obtenidos deben considerarse en estudios posteriores con el fin de establecer relaciones con los fenotipos de *S. aureus* que presentan resistencia a este antibiotico.
- En cuanto a la no susceptibilidad de *S. aureus* a daptomicina se encontró en la literatura que el mecanismo principal es la mutación en el gen *mprF* que conduce a un aumento en la producción de glicerol en la capa externa de la membrana y con ello a una menor susceptibilidad a daptomicina y péptidos antimicrobianos catiónicos.
- Para linezolid los principales mecanismos de resistencia encontrados en la literatura fueron los mediados por el gen *cfz* implicado en la diana de unión del linezolid, la mutación G2576T en el dominio V del ARNr 23S), genes de resistencia como *optrA* que conducen a un mecanismo de protección del ribosoma y las mutaciones en las proteínas L4 y L3.
- A pesar de los mecanismos de resistencia a Linezolid o no susceptibilidad encontrados a daptomicina, los pocos reportes de fallas terapéuticas indican que estos antibióticos por el momento presentan una actividad cercana al ciento por ciento frente a *S. aureus*.

9. Bibliografía

1. Oliveira D, Borges A, Simões M. Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins (Basel)* [Internet]. el 19 de junio de 2018 [citado el 29 de octubre de 2021];10(6). Disponible en: </pmc/articles/PMC6024779/>
2. Balasubramanian D, Harper L, Shopsin B, Torres VJ. Staphylococcus aureus pathogenesis in diverse host environments. *Pathog Dis* [Internet]. 2017 [citado el 29 de octubre de 2021];75(1):5. Disponible en: </pmc/articles/PMC5353994/>
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 1 de febrero de 2011 [citado el 13 de noviembre de 2021];52(3):e18–55. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/52/3/e18/306145>
4. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in Staphylococcus aureus Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 15 de marzo de 2012 [citado el 13 de noviembre de 2021];54(6):755–71. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/54/6/755/289093>
5. Rodvold KA, Mcconeghy KW. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Therapy: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 1 de enero de 2014 [citado el 13 de noviembre de 2021];58(suppl_1):S20–7. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/58/suppl_1/S20/507587
6. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nat Rev Dis Prim* 2018 41 [Internet]. el 31 de mayo de 2018 [citado el 29 de octubre de 2021];4(1):1–23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201833>
7. Tam K, Torres VJ. Staphylococcus aureus Secreted Toxins & Extracellular

- Enzymes. *Microbiol Spectr* [Internet]. el 12 de abril de 2019 [citado el 29 de octubre de 2021];7(2). Disponible en: [/pmc/articles/PMC6422052/](#)
8. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. el 1 de mayo de 2017 [citado el 29 de octubre de 2021];41(3):430–49. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/430/3608758>
 9. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. octubre de 2009 [citado el 13 de noviembre de 2021];15(5):403–12. Disponible en: https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2009/10000/New_treatments_for_methicillin_resistant.6.aspx
 10. Mensa J, Soriano A, Linares P, Barberan J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Española Quimioter*. 2013;26:1–84.
 11. CHMP. Anexo II Conclusiones científicas. [citado el 16 de noviembre de 2021]; Disponible en: <http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481.full>
 12. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* [Internet]. el 1 de julio de 2014 [citado el 13 de noviembre de 2021];124(7):2836–40. Disponible en: <http://www.jci.org>
 13. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a Glicopéptidos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera* [Internet]. 2010 [citado el 13 de noviembre de 2021];38(1):36–44. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 14. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, Rolston KVI, Fangtang J, Martin CG, et al. Risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer*. 2000;
 15. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain

- troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. febrero de 2013 [citado el 13 de noviembre de 2021];57(2):734–44. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
16. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: Mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. el 13 de septiembre de 2012 [citado el 13 de noviembre de 2021];68(9):1243–55. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-012-1259-9>
 17. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs* [Internet]. el 1 de julio de 2017 [citado el 13 de noviembre de 2021];77(11):1143. Disponible en: </pmc/articles/PMC5501899/>
 18. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. el 18 de junio de 2018 [citado el 29 de octubre de 2021];12:1759. Disponible en: </pmc/articles/PMC6014438/>
 19. Yoo IY, Kang O-K, Shim HJ, Huh HJ, Lee NY. Linezolid Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Korea: High Rate of False Resistance to Linezolid by the VITEK 2 System. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 [citado el 29 de octubre de 2021];40(1):57. Disponible en: </pmc/articles/PMC6713661/>
 20. Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Rev MEDICA DEL URUGUAY* [Internet]. el 1 de septiembre de 2018 [citado el 31 de agosto de 2021];34(3):277–84. Disponible en: http://www.rmu.org.uy/revista/proximo/rmu33-4_889_camou-alarma.pdf
 21. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Rayo Morfín-Otero M del, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD, Giono-Cerezo S, et al. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac Med Mex* [Internet]. el 19 de febrero de 2020 [citado el 8 de octubre de 2021];156(2):172–80. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000200172&lng=es&nrm=iso&tlng=es

22. Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. el 1 de enero de 2017 [citado el 31 de agosto de 2021];35:2–8. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X17300289>
23. Osei Sekyere J, Mensah E. Molecular epidemiology and mechanisms of antibiotic resistance in *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., and *Streptococcus* spp. in Africa: a systematic review from a One Health perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1465(1):29–58.
24. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 1 de enero de 2009 [citado el 13 de noviembre de 2021];48(1):1–12. Disponible en:
<https://academic.oup.com/cid/article/48/1/1/288096>
25. Jara MC, Frediani AV, Zehetmeyer FK, Bruhn FRP, Müller MR, Miller RG, et al. Multidrug-Resistant Hospital Bacteria: Epidemiological Factors and Susceptibility Profile. *Microb Drug Resist*. 2021;27(3):433–40.
26. Hui-min Y, Yan-ping W, Yong Lin L, Haider Shamsi B, Bo H, Xu-chun M. Analysis of distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from the paediatric population in Shenmu Hospital from 2011-2015. *J Int Med Res* [Internet]. 2018 [citado el 6 de agosto de 2021];46(1):225–33. Disponible en: <https://us>.
27. Ríos AD, Donis Alvarado B, Rodríguez Ortiz K. EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS.
28. Escolà-Vergé L, Los-Arcos I, Almirante B. Nuevos antibióticos para el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes. *Med Clin (Barc)* [Internet]. el 8 de mayo de 2020 [citado el 31 de agosto de 2021];154(9):351–7. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775319307110>
29. Michalik M, Kosecka-Strojek M, Wolska M, Samet A, Podbielska-Kubera A, Międzobrodzki J. First case of staphylococci carrying linezolid resistance genes from laryngological infections in Poland. *Pathogens*. 2021;10(3):1–17.

30. Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance [Internet]. [citado el 18 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://atlas-surveillance.com/#/heatmap/resistance>
31. Salcedo L, Ponce M, Ortegón M, Bravo L, Velasquez A, Torres C, et al. Staphylococcus aureus y susceptibilidad de un hospital Nivel II en Palmira-Colombia. Rev Colomb Salud Libr [Internet]. 2020;15(2):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n2.7188>
32. Mendinueta SA. Factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes diagnosticados con bacteriemia nosocomial por Staphylococcus aureus en un complejo médico de Florencia-Santander durante el periodo 2015-2020 [Internet]. [Florencia]: Universidad Autónoma de Bucaramanga ; 2021 [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://repository.unab.edu.co/bitstream/handle/20.500.12749/13961/2021_Tesis_Sergio_Andres_Mendieta.pdf?sequence=1&isAllowed=y
33. Goering R V, Swartzendruber EA, Obradovich AE, Tickler IA, Tenover FC. Emergence of Oxacillin Resistance in Stealth Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Due to mecA Sequence Instability. 2019;
34. Casadiego Rincon EJ, Salamanca Claudia Lucia. Elevada proporción de Staphylococcus aureus meticilino resistentes aislados en pacientes atendidos en un servicio ambulatorio dermatológico de referencia nacional: cohorte 2010 a 2019. Infectio [Internet]. 2020;25(2):101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.927>
35. Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al. Tracking methicillin-resistant Staphylococcus aureus clones in Colombian hospitals over 7 years (1996–2003): emergence of a new dominant clone. Int J Antimicrob Agents. el 1 de diciembre de 2005;26(6):457–62.
36. Reyes J, Rincón S, Diaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, et al. Dissemination of methicillin-resistant staphylococcus aureus USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. Clin Infect Dis [Internet]. el 15 de diciembre de 2009 [citado el 3 de diciembre de 2021];49(12):1861–7. Disponible en:

<https://academic.oup.com/cid/article/49/12/1861/437184>

37. Arias CA, Rincon S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 Clone and VREF — A U.S.–Colombian Connection? *N Engl J Med*. 2008;359(20):2177–9.
38. John J. Open Peer Review The treatment of resistant staphylococcal infections [version 1; peer review: 3 approved]. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17718.1>
39. Hashemian SM, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018;12–1759. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S164515>
40. Furtado GH, Rocha J, Hayden R, Solem C, Macahilig C, Tang WY, et al. Early switch/early discharge opportunities for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections in Brazil. 2019 [citado el 15 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.003>
41. Miller WR, Bayer AS, Arias CA. Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and Enterococci. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. el 1 de noviembre de 2016 [citado el 31 de octubre de 2021];6(11):a026997. Disponible en: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/11/a026997.full>
42. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. el 1 de enero de 2018;73(1):1–11.
43. Ye Y, Xia Z, Zhang D, Sheng Z, Zhang P, Zhu H, et al. Multifunctional pharmaceutical effects of the antibiotic daptomycin. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
44. Prosperi M, Salemi M, Azarian T, Milicchio F, Johnson JA, Oliva M. Unexpected Predictors of Antibiotic Resistance in Housekeeping Genes of *Staphylococcus Aureus*. *ACM-BCB . . . ACM Conf Bioinformatics, Comput Biol Biomed ACM Conf Bioinformatics, Comput Biol Biomed* [Internet]. el 4 de septiembre de 2019

[citado el 18 de octubre de 2021];2019:259. Disponible en:
[/pmc/articles/PMC6779167/](#)

45. Ortwine JK, Bhavan K. Morbidity, mortality, and management of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia in the USA: update on antibacterial choices and understanding. <https://doi.org/10.1080/2154833120181435128> [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 18 de octubre de 2021];46(2):64–72. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21548331.2018.1435128>
46. Vazquez-Rosas GJ, Merida-Vieyra J, Aparicio-Ozores G, Lara-Hernandez A, Colsa A De, Aquino-Andrade A. Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Obtained from Blood Cultures of Paediatric Patients Treated in a Tertiary Care Hospital in Mexico. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2021 [citado el 29 de octubre de 2021];14:1545. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8071697/](#)
47. Kale-Pradhan PB, Giuliano C, Jongekrijg A, Rybak MJ. Combination of Vancomycin or Daptomycin and Beta-lactam Antibiotics: A Meta-analysis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 29 de octubre de 2021];40(7):648–58. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2437>
48. Miller CR, Dey S, Smolenski PD, Kulkarni PS, Monk JM, Szubin R, et al. Distinct Subpopulations of Intravalvular Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Variable Susceptibility to Daptomycin in Tricuspid Valve Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [citado el 31 de octubre de 2021];64(3). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.01593-19>
49. Umstätter F, Domhan C, Hertlein T, Ohlsen K, Mühlberg E, Kleist C, et al. Vancomycin Resistance Is Overcome by Conjugation of Polycationic Peptides. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. el 2 de junio de 2020 [citado el 31 de agosto de 2021];59(23):8823–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.202002727>
50. Clegg J, Soldaini E, McLoughlin RM, Rittenhouse S, Bagnoli F, Phogat S. *Staphylococcus aureus* Vaccine Research and Development: The Past, Present and

Future, Including Novel Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* el 7 de julio de 2021;0:2693.

51. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler Jr VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 [citado el 29 de octubre de 2021];28(3):603–61. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.00134-14>
52. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus* : Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response . *J Pathog.* 2011;2011:1–13.
53. Seyyed Mousavi MN, Mehramuz B, Sadeghi J, Alizadeh N, Oskouee MA, Kafil HS. The pathogenesis of *Staphylococcus aureus* in autoimmune diseases. *Microb Pathog.* el 1 de octubre de 2017;111:503–7.
54. Badarau A, Rouha H, Malafa S, Logan DT, Håkansson M, Stulik L, et al. Structure-Function Analysis of Heterodimer Formation, Oligomerization, and Receptor Binding of the *Staphylococcus aureus* Bi-component Toxin LukGH *. *J Biol Chem* [Internet]. el 2 de enero de 2015 [citado el 29 de octubre de 2021];290(1):142–56. Disponible en: <http://www.jbc.org/article/S0021925820579155/fulltext>
55. Yamashita K, Kawai Y, Tanaka Y, Hirano N, Kaneko J, Tomita N, et al. Crystal structure of the octameric pore of staphylococcal γ -hemolysin reveals the β -barrel pore formation mechanism by two components. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 29 de octubre de 2021];108(42):17314–9. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/108/42/17314>
56. O’Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* Capsular Polysaccharides. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. enero de 2020 [citado el 29 de octubre de 2021];17(1):218–34. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.17.1.218-234.2004>
57. Al Kassam M, Ruiz J. Daptomicina [Internet]. 2007 dic [citado el 16 de noviembre

de 2021]. Disponible en:

<http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/farmacia/informes/DAPTOM ICINA.pdf>

58. Linezolid | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado el 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/peidiamecum/linezolid>
59. Belousoff MJ, Eyal Z, Radjainia M, Ahmed T, Bamert RS, Matzov D, et al. Structural Basis for Linezolid Binding Site Rearrangement in the Staphylococcus aureus Ribosome. MBio [Internet]. el 1 de mayo de 2017 [citado el 29 de octubre de 2021];8(3). Disponible en: </pmc/articles/PMC5424203/>
60. Gómez N, Siller M, Muñoz JL. Mechanisms of resistance to daptomycin in Staphylococcus aureus. Soc española Quimioter [Internet]. 2017 [citado el 31 de octubre de 2021];30(6):391–6. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2017/12/gomez25oct2017.pdf>
61. Tran TT, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance. Ann N Y Acad Sci [Internet]. el 1 de septiembre de 2015 [citado el 31 de octubre de 2021];1354(1):32. Disponible en: </pmc/articles/PMC4966536/>
62. Yang S-J, Xiong YQ, Boyle-Vavra S, Daum R, Jones T, Bayer AS. Daptomycin-Oxacillin Combinations in Treatment of Experimental Endocarditis Caused by Daptomycin-Nonsusceptible Strains of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus with Evolving Oxacillin Susceptibility (the “Seesaw Effect”). Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2020 [citado el 31 de octubre de 2021];54(8). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.00487-10>
63. Yang SJ, Mishra NN, Rubio A, Bayer AS. Causal role of single nucleotide polymorphisms within the mprF gene of Staphylococcus aureus in daptomycin resistance. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. noviembre de 2013 [citado el 31 de octubre de 2021];57(11):5658–64. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
64. Yang S-J, Kreiswirth BN, Sakoulas G, Yeaman MR, Xiong YQ, Sawa A, et al.

- Enhanced Expression of *dltABCD* Is Associated with the Development of Daptomycin Nonsusceptibility in a Clinical Endocarditis Isolate of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* [Internet]. el 15 de diciembre de 2009 [citado el 31 de octubre de 2021];200(12):1916–20. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/200/12/1916/880380>
65. Bertsche U, Yang S-J, Kuehner D, Wanner S, Mishra NN, Roth T, et al. Increased Cell Wall Teichoic Acid Production and D-alanylation Are Common Phenotypes among Daptomycin-Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Clinical Isolates. *PLoS One* [Internet]. el 13 de junio de 2013 [citado el 31 de octubre de 2021];8(6):e67398. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067398>
66. Khatib TO, Stevenson H, Yeaman MR, Bayer AS, Pokorny A. Binding of Daptomycin to Anionic Lipid Vesicles Is Reduced in the Presence of Lysyl-Phosphatidylglycerol. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de agosto de 2016 [citado el 31 de octubre de 2021];60(8):5051–3. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.00744-16>
67. Yang SJ, Xiong YQ, Boyle-Vavra S, Daum R, Jones T, Bayer AS. Daptomycin-oxacillin combinations in treatment of experimental endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with evolving oxacillin susceptibility (the “seesaw effect”). *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de agosto de 2010 [citado el 31 de octubre de 2021];54(8):3161–9. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.00487-10>
68. Foti C, Piperno A, Scala A, Giuffrè O. Oxazolidinone Antibiotics: Chemical, Biological and Analytical Aspects. *Molecules* [Internet]. el 14 de julio de 2021;26(14):4280. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/14/4280>
69. Rincón S, Panesso D, Díaz L, Carvajal LP, Reyes J, Munita JM, et al. Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. *Biomédica*. 2014;34(1):191–208.

70. March-Rosselló GA. Métodos rápidos para la detección de la resistencia bacteriana a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. el 1 de marzo de 2017 [citado el 31 de octubre de 2021];35(3):182–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-metodos-rapidos-deteccion-resistencia-bacteriana-S0213005X16303986>
71. CLSI. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing , 31th Ed. [Internet]. 2021 [citado el 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI M60 ED1:2017&scope=user>
72. Guía microbiológica para interpretar la concentración mínima inhibitoria (CMI) Prueba Resultados VITEK ® Interpretación. 2018.
73. Taroco R, Seija V, Vignoli R. TEMAS DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA MÉDICA Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica.
74. Diayo LM, Ayo D, García JD, Dailis R, Juez Martínez I, Vargas Tobios RC, et al. FACTORES ASOCIADOS A EL DESARROLLO DE RESISTENCIA BACTERIANA. [Barranquilla]: Universidad del Norte; 2020.
75. Chavanet P. The ZEPHYR study: A randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia. *Médecine Mal Infect.* el 1 de diciembre de 2013;43(11–12):451–5.
76. Schriever CA, Fernández C, Rodvold KA, Danziger LH. Daptomycin: A novel cyclic lipopeptide antimicrobial. *Am J Heal Pharm* [Internet]. el 1 de junio de 2005 [citado el 13 de noviembre de 2021];62(11):1145–58. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajhp/article/62/11/1145/5135874>
77. Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, Mazzei T, et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* el 1 de febrero de 2012;39(2):96–104.
78. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory

Concentration: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 1 de enero de 2012 [citado el 13 de noviembre de 2021];54(1):51–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/54/1/51/368096>

79. Gil Romero Y, Gómez-Garcés JL. Actividad in vitro de la combinación de ceftarolina con otros antimicrobianos activos frente a *Staphylococcus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. el 1 de enero de 2020;38(1):25–7.
80. Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, et al. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. el 1 de mayo de 2019 [citado el 13 de noviembre de 2021];63(5). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.02483-18>
81. Jorgensen SCJ, Zasowski EJ, Trinh TD, Lagnf AM, Bhatia S, Sabagha N, et al. Daptomycin Plus β -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 24 de junio de 2020 [citado el 14 de noviembre de 2021];71(1):1–10. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/1/1/5548921>
82. John J. The treatment of resistant staphylococcal infections. *F1000Research* [Internet]. 2020 [citado el 13 de noviembre de 2021];9. Disponible en: </pmc/articles/PMC7047908/>
83. Mendes RE, Sader HS, Smart JI, Castanheira M, Flamm RK. Update of the activity of telavancin against a global collection of *Staphylococcus aureus* causing bacteremia, including endocarditis (2011–2014). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. el 1 de junio de 2017 [citado el 31 de octubre de 2021];36(6):1013. Disponible en: </pmc/articles/PMC5442220/>
84. Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston K V., Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 31 de octubre de 2021];63(7). Disponible en:

<https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.00355-19>

85. Damasco AP, Costa TM da, Morgado PGM, Guimarães LC, Cavalcante FS, Nouér SA, et al. Daptomycin and vancomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal lineages from bloodstream infection in a Brazilian teaching hospital. *Brazilian J Infect Dis*. el 1 de marzo de 2019;23(2):139–42.
86. Okado JB, Avaca-Crusca JS, Oliveira AL, Dabul ANG, Camargo ILB da C. Daptomycin and vancomycin heteroresistance revealed among CC5-SCCmecII MRSA clone and in vitro evaluation of treatment alternatives. *J Glob Antimicrob Resist*. el 1 de septiembre de 2018;14:209–16.
87. Zhang Z, Chen M, Yu Y, Liu B, Liu Y. In Vitro Activity Of Ceftaroline And Comparators Against *Staphylococcus aureus* Isolates: Results From 6 Years Of The ATLAS Program (2012 To 2017). *Infect Drug Resist* [Internet]. el 24 de octubre de 2019 [citado el 31 de octubre de 2021];12:3349–58. Disponible en: <https://www.dovepress.com/in-vitro-activity-of-ceftaroline-and-comparators-against-staphylococcus-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>
88. Castro BE, Berrio M, Vargas ML, Carvajal LP, Millan L V, Rios R, et al. Detection of heterogeneous vancomycin intermediate resistance in MRSA isolates from Latin America. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 31 de octubre de 2021];75(9):2424–31. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/75/9/2424/5860393>
89. Sader HS, Streit JM, Carvalhaes CG, Huband MD, Pfaller MA. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from patients hospitalised with community-acquired skin and skin-structure infection in Europe, Asia and Latin America. *J Glob Antimicrob Resist*. el 1 de junio de 2019;17:103–8.
90. Piérard D, Stone GG. In vitro activity of ceftaroline and comparators against bacterial isolates collected globally from patients with skin infections. *J Glob Antimicrob Resist*. el 1 de septiembre de 2021;26:4–10.
91. Jones RN, Flamm RK, Castanheira M, Sader HS, Smart JI, Mendes RE. Activity of telavancin against Gram-positive pathogens isolated from bone and joint infections

in North American, Latin American, European and Asia-Pacific nations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* el 1 de junio de 2017;88(2):184–7.

92. Vanegas Múnera JM, Ocampo Ríos AM, Urrego DM, Jiménez Quiceno JN. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from skin and soft tissue infections to vancomycin, daptomycin, linezolid and tedizolid. *Brazilian J Infect Dis.* el 1 de septiembre de 2017;21(5):493–9.
93. Leal AL, Ovalle MV, Cortés JA, Montañes AM, Rosa ZR de la, Rodríguez JY, et al. Actividad in vitro del tedizolid y de antibióticos de comparación en aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en infecciones de piel y tejidos blandos en siete hospitales de Colombia. *Biomédica [Internet].* el 1 de diciembre de 2018 [citado el 31 de octubre de 2021];38(4):507–13. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4022>
94. INFORME DE RESULTADOS DE LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD. 2018;
95. Sohail M, Latif Z. Molecular analysis, biofilm formation, and susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing community- and health care-associated infections in central venous catheters. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet].* el 1 de septiembre de 2018 [citado el 31 de octubre de 2021];51(5):603–9. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/dRxPgt3YqK8DsGGHMjcs7PQ/?lang=en>
96. Zhang Z, Chen M, Yu Y, Pan S, Liu Y. Antimicrobial susceptibility among gram-positive and gram-negative blood-borne pathogens collected between 2012-2016 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018 71 [Internet]. el 13 de diciembre de 2018 [citado el 31 de octubre de 2021];7(1):1–13. Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0441-y>
97. Carvalhaes CG, Sader HS, Rhomberg PR, Mendes RE. Tedizolid activity against a multicentre worldwide collection of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*

- pneumoniae recovered from patients with pneumonia (2017–2019). *Int J Infect Dis* [Internet]. el 1 de junio de 2021 [citado el 31 de octubre de 2021];107:92–100. Disponible en: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971221003258/fulltext>
98. Sader HS, Castanheira M, Arends SJR, Goossens H, Flamm RK. Geographical and temporal variation in the frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from patients hospitalized with bacterial pneumonia: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. el 1 de junio de 2019 [citado el 31 de octubre de 2021];74(6):1595–606. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/74/6/1595/5370339>
 99. Huang DB, File TM, Dryden M, Corey GR, Torres A, Wilcox MH. Surveillance of iclaprim activity: In vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected from 2012 to 2014 from the United States, Asia Pacific, Latin American and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis*. el 1 de abril de 2018;90(4):329–34.
 100. Rossato AM, Primon-Barros M, Rocha L da L, Reiter KC, Dias CAG, d’Azevedo PA. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in SouthBrazil between 2014-2019. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2020 [citado el 13 de noviembre de 2021];53:e20200431. Disponible en: </pmc/articles/PMC7670760/>
 101. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. el 12 de julio de 2017 [citado el 13 de noviembre de 2021];16(1):50. Disponible en: </pmc/articles/PMC5508790/>
 102. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, et al. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [citado el 19 de noviembre de 2021];61(10). Disponible en: </pmc/articles/PMC5610503/>

103. Cabrejos-Hirashima L, Vives-Kufof C, Inga-Salazar J, Astocondor L, Hinostroza N, García C. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente adquirido en la comunidad en un hospital de tercer nivel en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. el 11 de agosto de 2021 [citado el 13 de noviembre de 2021];38(2):313–7. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/6867/4464>
104. Kates AE, Thapaliya D, Smith TC, Chorazy ML. Prevalence and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* from human stool samples. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. el 20 de marzo de 2018 [citado el 13 de noviembre de 2021];7(1):1–9. Disponible en: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0331-3>
105. Liu WT, Chen EZ, Yang L, Peng C, Wang Q, Xu Z, et al. Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in *Staphylococcus aureus*: A comprehensive review. *Microb Pathog.* el 1 de julio de 2021;156:104915.
106. AlQahtani H, Baloch S, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Tabb D. Influence of the minimum inhibitory concentration of daptomycin on the outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Glob Antimicrob Resist.* el 1 de marzo de 2021;24:23–6.
107. Miller CR, Dey S, Smolenski PD, Kulkarni PS, Monk JM, Szubin R, et al. Distinct subpopulations of intravalvular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with variable susceptibility to daptomycin in tricuspid valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [citado el 13 de noviembre de 2021];64(3). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AAC.01593-19>
108. Mootz ML, Britt RS, Mootz AA, Lee GC, Reveles KR, Evoy KE, et al. Comparative-effectiveness of ceftaroline and daptomycin as first-line MRSA therapy for patients with sepsis admitted to hospitals in the United States Veterans Health Care System. <https://doi.org/10.1080/2154833120191676540> [Internet]. el 1 de octubre de 2019 [citado el 13 de noviembre de 2021];47(4):186–91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21548331.2019.1676540>
109. Kaye KS, Patel T, Drusano G. Is Daptomycin plus Ceftaroline the Way To Go for

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado el 13 de noviembre de 2021];63(11). Disponible en: [/pmc/articles/PMC6811404/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533859/)

110. Schweizer ML, Richardson K, Vaughan Sarrazin MS, Goto M, Livorsi DJ, Nair R, et al. Comparative Effectiveness of Switching to Daptomycin Versus Remaining on Vancomycin Among Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 29 de enero de 2021 [citado el 13 de noviembre de 2021];72(Supplement_1):S68–73. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/72/Supplement_1/S68/6123348
111. Kale-Pradhan PB, Giuliano C, Jongekrijg A, Rybak MJ. Combination of Vancomycin or Daptomycin and Beta-lactam Antibiotics: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 13 de noviembre de 2021];40(7):648–58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533859/>
112. Crass RL, Powell KL, Huang AM. Daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections complicated by septic pulmonary emboli. *Diagn Microbiol Infect Dis*. el 1 de febrero de 2019;93(2):131–5.
113. Fusco NM, Meaney CJ, Frederick CA, Prescott WA. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Linezolid for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 14 de noviembre de 2021];54(3):197–204. Disponible en: <https://journals-sagepub-com.ezproxy.javeriana.edu.co/doi/10.1177/1060028019885651>
114. Suwantarat N, Rubin M, Bryan L, Tekle T, Boyle MP, Carroll KC, et al. Frequency of small-colony variants and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. el 1 de abril de 2018;90(4):296–9.
115. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. el 1 de marzo de 2012 [citado el 13 de noviembre de 2021];54(5):621–9. Disponible en:

<https://academic.oup.com/cid/article/54/5/621/325602>

116. Liu P, Capitano B, Stein A, El-Solh AA. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. el 22 de mayo de 2017 [citado el 14 de noviembre de 2021];18(1):1–10. Disponible en: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0581-y>
117. Gómez Casanova N, Siller Ruiz M, Muñoz Bellido JL. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(6):391–6.
118. Stefani S, Bongiorno D, Mongelli G, Campanile F. Linezolid resistance in staphylococci. *Pharmaceuticals*. 2010;3(7):1988–2006.
119. Ernst CM, Peschel A. MprF-mediated daptomycin resistance. *Int J Med Microbiol*. el 1 de julio de 2019;309(5):359–63.
120. Peleg AY, Miyakis S, Ward D V., Earl AM, Rubio A, Cameron DR, et al. Whole Genome Characterization of the Mechanisms of Daptomycin Resistance in Clinical and Laboratory Derived Isolates of *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* [Internet]. el 6 de enero de 2012 [citado el 16 de noviembre de 2021];7(1):e28316. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028316>
121. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic Changes That Correlate with Reduced Susceptibility to Daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. junio de 2006 [citado el 16 de noviembre de 2021];50(6):2137. Disponible en: </pmc/articles/PMC1479123/>
122. Cameron DR, Mortin LI, Rubio A, Mylonakis E, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. Impact of daptomycin resistance on *Staphylococcus aureus* virulence. *Virulence* [Internet]. el 1 de abril de 2015 [citado el 16 de noviembre de 2021];6(2):127. Disponible en: </pmc/articles/PMC4601193/>
123. Novick RP, Geisinger E. Quorum Sensing in Staphylococci. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807091640> [Internet]. el 4 de

noviembre de 2008 [citado el 16 de noviembre de 2021];42:541–64. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.genet.42.110807.091640>

124. Dunman PM, Murphy E, Haney S, Palacios D, Tucker-Kellogg G, Wu S, et al. Transcription Profiling-Based Identification of *Staphylococcus aureus* Genes Regulated by the *agr* and/or *sarA* Loci. *J Bacteriol* [Internet]. 2001 [citado el 16 de noviembre de 2021];183(24):7341. Disponible en: </pmc/articles/PMC95583/>
125. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. febrero de 2012 [citado el 16 de noviembre de 2021];56(2):603–12. Disponible en: <https://journals.asm.org/journal/aac>
126. Baos Muñoz E. Caracterización y seguimiento de la resistencia a linezolid en *Staphylococcus epidermidis* en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Clínico San Carlos tras la descripción del primer brote de *Staphylococcus aureus* linezolid resistente. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2017.
127. Saavedra SY, Bernal JF, Montilla-Escudero E, Torres G, Karina Rodríguez M, Hidalgo AM, et al. Vigilancia nacional de aislamientos clínicos de *Enterococcus faecalis* resistentes al linezolid portadores del gen *oprA* en Colombia, 2014-2019. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2020 [citado el 16 de noviembre de 2021];44. Disponible en: </pmc/articles/PMC7505479/>
128. Calvo N. Resistencia plasmídica a linezolid en *Staphylococcus aureus* y estafilococos no productores de coagulasa. 2017.