



**INFORME DEL PROYECTO DE
INVESTIGACION PARA TITULACION DE
GRADO**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

**NUEVOS ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA**

AUTOR(ES)


**JEFFERSON MEDELBERTO MIELES MENDOZA
MELANIE DAYANA COLOMA ANCHUNDIA**

TUTOR

DR. JHONNY XAVIER LOOR MARQUINEZ

MANTA - MANABI – ECUADOR

2024

 Uleam <small>ELOY ALFARO DE MANABÍ</small>	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante COLOMA ANCHUNDIA MELANIE DAYANA, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Nuevos antibióticos para el tratamiento del Staphylococcus aureus resistente a meticilina".


La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 22 de Diciembre de 2024.

Lo certifico,


Cirujano Dr JHONNY XAVIER LOOR MARQUINEZ
Docente Tutor(a)

 Uleam EL OY ALFARO DE MANABÍ	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante MIELES MENDOZA JEFFERSON MEDELBERTO, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Nuevos antibióticos para el tratamiento de Staphylococcus aureus resistente a meticilina".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 22 de Diciembre de 2024.

Lo certifico,


Cirujano Dr. JHONNY XAVIER LOOR MARQUINEZ
Docente Tutor



NUEVOS ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA



Nombre del documento: NUEVOS ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA.docx
ID del documento: 71183d4b118491ff4567eb4ecd0b873a90c53190
Tamaño del documento original: 1,97 MB
Autores: []

Depositante: JHONNY XAVIER LOOR MARQUINES
Fecha de depósito: 31/3/2025
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 31/3/2025

Número de palabras: 10.173
Número de caracteres: 71.313

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuente principal detectada

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.doi.org El anciano en la unidad de cuidados intensivos https://www.doi.org/10.1016/j.REGG.2009.03.013 20 fuentes similares	< 1%		🔗 Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	hdl.handle.net Aproximación terapéutica a las infecciones por microorganismo... http://hdl.handle.net/10902/13802	< 1%		🔗 Palabras idénticas: < 1% (39 palabras)
2	OKSepsis como factor predisponente de lesion renal aguda en menor... #989df4 📌 El documento proviene de mi grupo	< 1%		🔗 Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
3	www.sspa.juntadeandalucia.es https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/ws...	< 1%		🔗 Palabras idénticas: < 1% (21 palabras)
4	RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN PACIENTES PEDRIÁTICOS CON NEUMO... #b6d9a8 📌 El documento proviene de mi grupo	< 1%		🔗 Palabras idénticas: < 1% (20 palabras)
5	docta.ucm.es https://docta.ucm.es/bitstreams/6a98e9af-17a6-427b-b68a-ce64371d5844/download	< 1%		🔗 Palabras idénticas: < 1% (10 palabras)

Fuente mencionada (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

- 1 <https://web.whatsapp.com/2a7c5ee6-1d08-4618-bad4-a64baf19ff15>

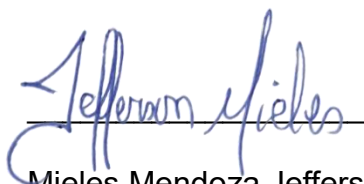
DECLARACION DE AUTORIA

Nosotros, Mielles Mendoza Jefferson Medelberto y Coloma Anchundia Melanie Dayana, en calidad de autores del presente trabajo de titulación, en la modalidad de **Revisión Sistemática**, con el tema "**Nuevos antibióticos para el tratamiento de Staphylococcus aureus resistente a meticilina**" declaramos que es de nuestra autoría, elaborado como requisito previo a la obtención del título de Médico General en la **Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí**.

Manifestamos que este trabajo ha sido desarrollado en apego a los lineamientos del Régimen Académico establecidos por la institución, respetando las normativas éticas y científicas.

En virtud de lo expuesto, declaramos y asumimos plena responsabilidad por el contenido, la veracidad y el alcance del presente trabajo de titulación.

Manta, Manabí, Ecuador – diciembre 2024



Mielles Mendoza Jefferson Medelberto

1314868363



Coloma Anchundia Melanie Dayana

1310682149

DEDICATORIA

A Dios, quien ha sido mi guía constante en esta travesía, el refugio en los momentos de incertidumbre e impulso, por tus bendiciones y fuerzas. A mis padres, cuya dedicación, sacrificio y amor incondicional han sido la base sobre la que he construido mis sueños. Sus palabras de aliento y ejemplo me han inspirado a nunca rendirme, incluso en los días más difíciles. A mi hermano mi mayor aliado y más grande orgullo quisiera estar hasta el final para verlo crecer. A mis abuelitos, que con su amor me mostraron el verdadero significado de la familia. A mis tíos y tías, que siempre estuvieron presentes con su apoyo inquebrantable. Gracias por ser ese abrazo cálido cuando más lo necesitaba y por creer en mí incluso cuando yo dudaba. Primos, Nage y amigos compañeros en este camino. Tutor y docentes, por compartir su conocimiento y por enseñarme que la medicina no es solo ciencia, sino también humanidad. Finalmente, a mis familiares que ya no están físicamente, pero cuyo amor y legado han sido una guía en mi camino. A ustedes les dedico este esfuerzo, con la certeza de que sus enseñanzas y su memoria siguen siendo una parte fundamental de mi vida. Sé que desde el cielo han cuidado cada paso que he dado.

Mieles Mendoza Jefferson Medelberto

A ti Dios que has logrado con tu sabiduría y fortaleza, convertirme en la persona que soy, por guiar mis pasos y superar cada obstáculo y así realizar parte de mis sueños. A mamá y papá los cuales son pilares fundamentales en mi vida, quienes se han sacrificado diariamente para tener las herramientas para crecer y desarrollarme dando lo mejor de ellos para seguir adelante en cada paso que doy. A mis hermanos, mis compañeros de vida, mis amores más grandes gracias por compartir cada momento especial y por celebrar cada triunfo conmigo como si fueran de ustedes. A mi mami Gali cuyo cariño y grandes consejos han sido mi faro en los momentos más oscuros. Tutor que hizo que cada consejo y tutorial fuera de gran ayuda y sin olvidarme de mis

amigos con los cuales he compartido las mejores experiencias y me han ayudado a levantarme una y mil veces para seguir adelante. A todos ustedes dedico este esfuerzo como un pequeño gesto de agradecimiento por su amor y apoyo constante a lo largo de esta etapa tan importante de mi vida, ustedes han sido fundamental para alcanzar todos mis logros.

Coloma Anchundia Melanie Dayana

AGRADECIMIENTOS

Con profundo agradecimiento y humildad, queremos mostrar nuestra gratitud a nuestras familias que han sido nuestro soporte emocional durante esta etapa. Sus palabras de aliento, paciencia y comprensión fueron una fuente inagotable de motivación. Este logro no habría sido posible sin su apoyo constante. Asimismo, queremos reconocer a nuestros amigos y compañeros de camino, quienes compartieron cada desafío y celebraron cada pequeño avance como si fuera propio. También reconocer a todas las personas que de manera directa o indirecta contribuyeron al desarrollo de este trabajo. Agradecemos al cuerpo docente y administrativo de nuestra institución, cuya guía y apoyo constante fueron fundamentales para alcanzar este objetivo. Nuestro tutor, con su experiencia y dedicación, nos brindó no solo conocimientos técnicos, sino también inspiración para abordar la medicina con compromiso y humanidad. Este trabajo es reflejo de todo lo que hemos recibido y de nuestra promesa de continuar.

Coloma Anchundia Melanie Dayana y Mieleles Mendoza Jefferson Medelberto

Resumen

El presente trabajo explora el impacto del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en la salud pública, con énfasis en las estrategias terapéuticas emergentes para su manejo. A través de una revisión sistemática de literatura científica reciente (2018-2024), se analizaron los mecanismos de resistencia bacteriana, la eficacia de nuevos antibióticos y terapias combinadas, y la morbilidad y mortalidad asociadas a estas infecciones. La investigación demuestra que la resistencia del SARM se sustenta principalmente en la presencia de genes *mecA* y *mecC*, que confieren a estas bacterias la capacidad de evadir el efecto de múltiples fármacos. Entre las nuevas opciones terapéuticas destacan antibióticos como dalbavancina, oritavancina y omadaciclina, los cuales muestran ventajas sobre tratamientos convencionales como vancomicina en términos de eficacia y seguridad. Además, las terapias combinadas presentan resultados prometedores en casos graves, aunque con limitaciones clínicas. Los hallazgos subrayan la importancia de enfoques individualizados y guías terapéuticas actualizadas para mitigar el impacto clínico del SARM. Este trabajo contribuye al conocimiento científico y clínico, proporcionando una base sólida para el desarrollo de nuevas estrategias de manejo y prevención de estas infecciones críticas.

Palabras clave: SARM, antibióticos, resistencia bacteriana, terapias combinadas, morbilidad.

Abstract

This study addresses the significant public health challenge posed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), focusing on emerging therapeutic strategies. Through a systematic review of recent scientific literature (2018-2024), the mechanisms underlying bacterial resistance, the effectiveness of new antibiotics and combination therapies, and the morbidity and mortality associated with MRSA infections were examined. Resistance mechanisms are primarily attributed to *mecA* and *mecC* genes, enabling these bacteria to evade

the effects of multiple drugs. Promising new therapeutic options, such as dalbavancin, oritavancin, and omadacycline, show advantages over conventional treatments like vancomycin in terms of efficacy and safety. Combination therapies demonstrate potential in severe cases, albeit with clinical limitations. Findings highlight the importance of individualized approaches and updated therapeutic guidelines to mitigate the clinical impact of MRSA. This work provides a valuable contribution to scientific and clinical knowledge, supporting the development of innovative strategies for managing and preventing these critical infections.

Keywords: MRSA, antibiotics, bacterial resistance, combination therapies, morbidity.

- **INDICE DEL CONTENIDO**

Tabla de contenido

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	I
1.1 Planteamiento del Problema	I
1.2 JUSTIFICACION	I
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION	II
1.3.1 Objetivo General.....	II
1.3.2 Objetivos Específicos	III
CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA.....	III
CAPITULO 3: METODOLOGIA	X
3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	X
3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	X
3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN	X
3.4 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA.....	X
3.5 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS.....	XI
3.6 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA.....	XI
3.7 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	XIII
CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.....	XXIV
4.1 REPORTAR SESGOS	XXIV
4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS	XXIV
4.2.1 Resultados del Objetivo Específico 1.....	XXIV
4.2.2 Resultados del Objetivo Específico 2.....	XXV
CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	XXXIV
CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	XXXV

6.1. Conclusiones	XXXV
6.2. Recomendaciones	XXXVI
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	XXXVII
ANEXOS	XLIII
Tabla 1 Mecanismos de resistencia.....	XLIII
Tabla 2 mecanismo de resistencia para cada tipo de antibióticos	XLV

Título del Proyecto

Nuevos antibióticos para el tratamiento de Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

El aumento de la resistencia a la meticilina en los estafilococos representa un desafío significativo en el tratamiento de las infecciones bacterianas. A medida que las tasas de resistencia continúan aumentando, se requiere con urgencia la búsqueda de nuevas terapias antibióticas efectivas para combatir estas cepas resistentes, ya que existe la falta de opciones terapéuticas adecuadas y la necesidad de investigar y evaluar el uso de antibióticos nuevos (aprobados para el tratamiento de SARM) y su uso, así como su empleo en terapias combinadas para una mayor sinergia.

Aunque existen algunos antibióticos disponibles para tratar estas infecciones, su eficacia puede verse comprometida debido a la resistencia bacteriana, siendo esta un fenómeno complejo que resulta de la capacidad de las bacterias para desarrollar mecanismos que les permiten resistir los efectos de los antibióticos. Además, la resistencia a la meticilina en los estafilococos no solo afecta a los hospitales y entornos clínicos, sino que también se ha observado un aumento en las infecciones adquiridas en la comunidad. Esto plantea un desafío adicional, ya que las infecciones por estafilococos resistentes a la meticilina pueden ser transmitidas entre individuos fuera del entorno hospitalario, lo que aumenta la propagación de estas cepas resistentes. (Palavecino, 2020)

1.2 JUSTIFICACION

La resistencia del Staphylococcus aureus a la meticilina (SARM) ha surgido como un desafío de importancia en el ámbito de la salud pública. Esta preocupante situación ha despertado la necesidad de tomar medidas para

contrarrestar su impacto en la salud de las personas y los costos asociados a las infecciones causadas por esta bacteria, ya que su resistencia dificulta el tratamiento de las infecciones causadas por ella.

El estudio propuesto busca explorar nuevas estrategias terapéuticas, como terapias combinada, nuevos antibióticos y tratamientos para SARM. Los resultados de esta investigación pueden tener un impacto significativo en la práctica médica y en la calidad de vida de los pacientes afectados. Además, podrían contribuir al conocimiento científico existente y respaldar la implementación de nuevas estrategias terapéuticas en la práctica clínica.

Este artículo también beneficia a las instituciones de salud, ya que los hallazgos podrían utilizarse para desarrollar pautas de tratamiento más eficientes y basadas en evidencia. Esto conduciría a un mejor manejo por parte de los médicos profesionales o en formación y especialistas, en el tratamiento de las infecciones por SARM. Como resultado, se espera una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad asociadas.

La viabilidad de esta investigación está respaldada por la disponibilidad de literatura científica previa sobre el tema. Además, se espera que esta investigación contribuya a una mejor comprensión de los mecanismos de resistencia y a la optimización de las estrategias terapéuticas existentes. Generar conocimientos científicos innovadores y respaldados por evidencia sólida resulta fundamental para abordar de manera efectiva el problema de la resistencia antimicrobiana y mejorar los resultados clínicos para los pacientes afectados por el SARM.

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

1.3.1 Objetivo General

Evaluar la eficacia de nuevos antibióticos aprobados para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), comparando su eficacia, además de terapias convencionales y terapias combinadas con el fin de contribuir al conocimiento sobre alternativas

terapéuticas efectivas y mejorar las estrategias de manejo clínico de estas infecciones.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Analizar los diferentes mecanismos acción de los fármacos y mecanismos de resistencia bacteriana del *Staphylococcus aureus* resistente a la metililina.

2. Comparar la eficacia de nuevos antibióticos y las terapias convencionales/combinadas actuales en el tratamiento de infecciones por SARM.

3. Identificar la tasa de morbi-mortalidad asociada a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la metililina.

CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA

Los antibióticos han sido y continúan siendo herramientas cruciales para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas de origen bacterianos que solían tener una alta mortalidad, siempre y cuando estos se utilicen de una manera correcta y exhaustiva, estos fármacos tienen diversos mecanismos de acción, dentro de estos mecanismos tenemos la inhibición de la membrana bacteriana, inhibir la síntesis de proteínas, DNA, RNA, entre otros. Estos fármacos suelen derivar de fuentes naturales y otros organismos o así mismos ser sintetizados en laboratorios simulando a componentes naturales, los antibióticos pueden funcionar matando a las bacterias lo cual se conoce como antibióticos bactericidas o inhibiendo su crecimiento lo que se conoce como antibióticos bacteriostáticos. (G. Ju et al., 2024a)

La metililina es un antibiótico, familia de las penicilinas semisintético desarrollado en el siglo XX. En el año 1950 fue importante ya que contenía una estructura molecular resistente a la acción de las beta-lactamasas que era utilizado para atender infecciones bacterianas causadas por estafilococos, fue eficaz contra bacterias encontradas en piel y mucosas, se convirtió en un

antibiótico de elección en el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* tipo de bacteria común que puede ocasionar variedad de infecciones, desde cutáneas hasta enfermedades mucho más graves como neumonía y endocarditis, a pesar de su eficacia inicial, fue incapaz de contener evolución de bacterias como el *Staphylococcus aureus* dando lugar al surgimiento de cepas resistentes a la meticilina que remontaron en la década de 1960 y así limitó significativamente su utilidad clínica. La resistencia a la meticilina se ha debido normalmente al gen *mecA* que es encontrado en el cromosoma casete estafilocócico *mec* y este se codifica a una proteína de unión a penicilina de 78kDa con menor similitud por la meticilina los antibióticos betalactámicos. [Tabla 1](#) (Oliván et al., 2024) (García et al., 2019)

Sin embargo, la aparición de la resistencia a los antimicrobianos ha hecho que el tratamiento para estas enfermedades sea un reto más complicado para el médico al momento de ofrecer opciones terapéuticas. Razones por las cuales puede aparecer esta resistencia a los antibióticos son: una mala prescripción médica, la automedicación, interrupción del tratamiento con antibióticos por la disminución o el mejoramiento de los síntomas, entre otras. (González Mendoza et al., 2019). [Tabla 2](#)

El *Staphylococcus aureus* aparecen como bacterias gram-positivas de 0,5 a 1,5 μm de diámetro agrupadas en pareja, tétradas, cadenas cortas o como racimos irregulares, estas no son móviles, fermentadora de glucosa y no generan esporas. El *S. aureus* es una de las principales bacterias de gran interés patógenos, dado en la intervención de distintos factores de patogenicidad y virulencia, siendo causa de enfermedades nosocomiales como de la comunidad. Las cepas *S. aureus* resistente a la meticilina presentan múltiples resistencias a una amplia variedad de antibióticos. Estas cepas de SARM en la actualidad cursan con una alta morbilidad y mortalidad, su primera aparición surgió en la década de 1960 como causa de infecciones nosocomiales, posteriormente se volvió más frecuentes en entornos comunitarios, en el ambiente hospitalario durante periodos muy prolongados, la

colonización de SARM es muy común en las unidades de cuidados intensivos (Meneguín et al., 2020)

El *S. aureus* es un patógeno humano causante de una variedad de infecciones como, endocarditis infecciosa, infecciones osteoarticulares, infecciones en la piel y tejidos blandos, a nivel pulmonar y pleurítico, la infección del torrente sanguíneo es una de las mayores complicaciones generada por esta bacteria, el apareamiento del *S. aureus* resistente a meticilina previamente se lo consideraba un agente nosocomial, sin embargo, en la actualidad se lo puede contraer en la comunidad por las diversas mutaciones que ha tenido. Uno de los hallazgos más importantes en estudios es que la proporción de SARM se mantiene alta en distintas regiones de Latinoamérica, pero existen importantes variaciones de esta bacteria. (Hasanpour et al., 2023)

Los organismos multidrogoresistentes (MDR) son bacterias que han adquirido resistencia a múltiples categorías de antibióticos, lo cual complica de una manera gravemente el tratamiento, un organismo se considera MDR si muestra no susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres o más categorías de antibióticos. MRSA se ha observado que es un organismo amenazante para la salud en entornos médicos ya que es resistente a antibióticos, lo que hace que los tratamientos sean más complicados. (Hasanpour et al., 2023)

Se ha demostrado que los organismos MDR están asociados con una mayor letalidad que los organismos que son susceptibles a una gran variedad de antibióticos por el uso indiscriminado de los mismos, uno de estos organismos es el SARM el cual se ha reportado que se atribuye una mortalidad mucho mayor que infecciones que son susceptibles, de igual manera los pacientes adultos mayores corren con una mayor probabilidad de tener una sepsis severa en respuesta a la infección, esto genera un desafío significativo en la práctica clínica debido a su capacidad para resistir múltiples clases de antimicrobianos lo que requiere estrategias de manejo y prevención bien

coordinadas para controlar su propagación y tratar eficazmente las infecciones que causan. (Ciapponi et al., 2023).

Dentro de las opciones terapéuticas para el tratamiento de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se incluyen antibióticos antiguos y nuevos, dependiendo de las características del paciente, sitio de la infección y las pruebas de susceptibilidad de la bacteria, se usará alguno. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines menciona que para el tratamiento de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) están recomendando el uso de macrólidos que es un antibiótico glicopéptidos, o la daptomicina que es un antibiótico lipopéptidico cíclico como primera línea a esta cepa de bacterias. (- PMC, s/f)

Fármacos como las tetraciclinas, el trimetoprima-sulfametoxazol, entre otras moléculas, se han utilizado como tratamiento clásico y ambulatorio de infecciones no graves por SARM y de igual manera se han usado glicopéptidos y lipopéptidos como la daptomicina, vancomicina y la teicoplanina como base en el tratamiento de infecciones graves o parcialmente mortales asociadas a SARM.(Xu et al., 2022a). En la actualidad debido a la resistencia a antibióticos que han generados las bacterias, en este caso el *S. aureus*, se han desarrollado nuevas estrategias para el tratamiento del SARM. [Tabla 3](#) (G. Ju et al., 2024a)

“Dentro de estas nuevas estrategias encontramos al grupo de las cefalosporinas (ceftarolina, ceftobiprol) que son agentes bactericidas contra bacterias Gram-positivas, las fluoroquinolonas (delafloxacin, avarofloxacin, finafloxacin, zaborfloxacin y nemonoxacin) que tienen una alta actividad sobre patógenos gram-positivos, las oxazolidinonas (tedizolid, radezolid) que bloquean la síntesis de proteínas bacterianas en contra de las bacterias gram-positivas, los antibióticos lipoglicopéptidos (telavancina, dalbavancina y oritavancina) que son bactericidas, y de igual manera otros grupos como los nuevos derivados de la tetraciclina (eravaciclina y omadaciclina), la plazomicina, los fluorocetólidos (solitromicina) y moléculas que se encuentran

bajo investigación (iclaprim, brilacidina, lefamulina, gepotidacina y afabicina)” (Xu et al., 2022a). Las principales motivaciones para desarrollar nuevos fármacos contra *Staphylococcus aureus* han sido superar la creciente resistencia de este patógeno a los medicamentos actuales y disminuir los riesgos de efectos adversos comunes en las terapias tradicionales. [Tabla 3](#)

En cuanto a la inmunización gracias a vacunas “las vacunas desarrolladas para combatir infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) enfrentan varios desafíos, sin embargo, tienen un gran potencial para mejorar el manejo de estas infecciones. Un enfoque prometedor es la neutralización de toxinas estafilocócicas que causan daño significativo al tejido e inducen una respuesta inflamatoria severa. Las vacunas que se centran en neutralizar estas toxinas, en lugar de promover la opsonofagocitosis (un mecanismo fallido en intentos previos), parecen tener mejores perspectivas. Además, las respuestas inmunes basadas en células T son fundamentales para combatir *S. aureus*. Las vacunas futuras podrían diseñarse para activar una respuesta inmune más eficaz, enfocándose en la inmunidad celular y no solo en los anticuerpos. Estas vacunas serían especialmente útiles para prevenir infecciones en poblaciones vulnerables, como pacientes hospitalizados o aquellos con dispositivos médicos implantados, quienes tienen mayor riesgo de infecciones invasivas por SARM. estas vacunas están explorando enfoques novedosos centrados en la neutralización de las toxinas bacterianas y en la activación de respuestas inmunes específicas.(Ls et al., 2020)

En un metaanálisis se demostró que “las infecciones del torrente sanguíneo se usaron medicamentos como la daptomicina, el linezolid, la teicoplanina, tigeciclina y vancomicina, mencionan que el fármaco con mejor respuesta fue la daptomicina. En infecciones pulmonares, se comparó el linezolid, la teicoplanina, la tigeciclina y la vancomicina y el linezolid tuvo una mayor respuesta frente a la bacteria con un efecto de 93,3%. En infecciones de piel y tejidos blandos nuevamente el linezolid tuvo una mejor respuesta con un efecto bactericida de 93,1%. Hablando de la duración del tratamiento, en la

infección del torrente sanguíneo la tigeciclina es el tratamiento con una menor duración en comparación con los otros medicamentos, es seguido de la teicoplanina, el linezolid, la daptomicina y la vancomicina. En las infecciones pulmonares el antibiótico que tuvo un tratamiento más corto fue nuevamente la tigeciclina. Y en la infección de piel y tejidos blandos, se menciona que la tigeciclina nuevamente tuvo el tratamiento más corto en comparación. En cuanto a las reacciones adversas, la teicoplanina tuvo menos reacciones adversas y la tigeciclina tuvo más reacciones adversas. El tratamiento para el SARM es diferente en cada región por las mutaciones o cambios en la biología molecular de las bacterias, por lo cual se debe individualizar el tratamiento teniendo en cuenta que fármacos son efectivos contra esta cepa MDR. Se podría concluir que para la infección del torrente sanguíneo el fármaco que tuvo mejor después es la daptomicina, para las infecciones pulmonar, de piel y tejidos blandos es mejor usar el linezolid. (A et al., 2023) (Ye et al., 2020)

La mortalidad asociada a la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (SAB) presenta una amplia gama, fluctuando entre el 10% y un 30% según diversos estudios, es fundamental ver estimaciones precisas de mortalidad para obtener de manera efectiva y así tener ensayos clínicos y evaluar el impacto de intervenciones terapéuticas. La estandarización de prácticas clínicas y la búsqueda constante de mejoras para la atención del paciente, respaldadas por guías y revisiones sistemáticas, se consideran como estrategias claves para disminuir la mortalidad por SAB. Estudios previos señalaban una mayor letalidad asociadas al SARM en comparación con el SASM. Sin embargo, el surgimiento de nuevas opciones terapéuticas y la optimización de los tratamientos existentes podrían modificar esta tendencia. (Bai et al., 2022)

A través de un metanálisis exhaustivo, se exploró los factores de riesgos que predisponen a la mortalidad en pacientes con infección del torrente sanguíneo causada por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina. Los resultados de este estudio permitirán identificar a pacientes en mayor riesgo y así desarrollar varias estrategias de intervención temprana para mejorar el

pronóstico, factores como la insuficiencia cardiaca, endocarditis infecciosa, la cirrosis y el cáncer, así como la progresión de sepsis grave o shock séptico, se pudieron identificar como factores de riesgos asociados con mayor mortalidad en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por SARM. (M. Ju et al., 2021)

Examinaron 173 aislamientos de *Staphylococcus aureus* provenientes de 274 quirófanos de 3 hospitales, con el objetivo de reconocer eventos de transmisión clonal. Se empleó un enfoque combinando técnicas fenotípicas y genómicas para caracterizar los aislados. Se definió un evento de transmisión clonal como la identificación de al menos dos aislamientos genéticamente relacionados obtenidos de diferentes reservorios intraoperatorios. Los datos mostraron que 58 eventos cumplieron con esta definición. Mediante análisis de regresión de Poisson, se estudió una asociación significativa entre la resistencia a la meticilina y la transmisión clonal, siendo los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) 1.68 veces más propensos a transmitirse en comparación con los sensibles (SASM). Estos hallazgos sugieren que el SARM presenta un mayor potencial de diseminación intraoperatoria. (Loftus et al., 2018)

Estos hallazgos señalan la importancia de una evaluación de las comorbilidades en estos pacientes. En el estudio se evalúa la relación entre la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la vancomicina y su mortalidad en pacientes con SARM, empleando un método de prueba estandarizado (e-test), los hallazgos sugieren que una CMI de vancomicina $\geq 1,5\text{mg/L}$ no se asoció con un peor pronóstico. Los resultados son consistentes con algunos estudios y examinan la hipótesis de que una mayor CMI sea un factor de riesgo independiente de mortalidad (M. Ju et al., 2021)

CAPITULO 3: METODOLOGIA

3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio es una revisión sistemática de la literatura, que cumple con las normas de la guía PRISMA. El enfoque del estudio es cualitativo. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica para identificar, seleccionar y sintetizar toda la evidencia relevante sobre las estrategias terapéuticas para el tratamiento del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La revisión sistemática se centrará en estudios publicados en revistas médicas que investiguen tratamientos para el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en los últimos 5 años.

3.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

- PubMed
- Vademecum.es
- Scielo
- FDA
- EMA

3.4 ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA DE LA LITERATURA

Métodos:

En la presente revisión sistemática, se utilizaron las bases de datos de PubMed. De los cuales, se obtuvieron artículos sobre el tratamiento a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; publicados desde el año 2018 al 2024, en idiomas inglés y español. Esta búsqueda se realizó mediante las palabras claves: "MRSA", "Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*", "therapy", "antibiotics", "Treatment", "therapeutics", con sus respectivos descriptores en inglés; complementados con los conectores "AND", "OR", y "NOT". Así mismo, se utilizaron los filtros para limitar

la búsqueda por año de publicación y tipo de estudio. Los mecanismos de acción y dosis de fármacos fueron extraídos de vademécum.es, también se usaron artículos publicados en la biblioteca virtual de Scielo en un lapso de publicación (2018-2024).

Pubmed: ("MRSA" OR "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus"[Majr]) AND ("treatment" OR "therapy" OR "antibiotics" OR "therapeutics" OR "antibiotic treatment") AND ("clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "RCT" OR "meta-analysis") AND (("2018/01/01"[Date - Publication]: "2024/06/30"[Date - Publication]))

3.5 PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACION DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS

1. Revisión independiente de títulos y resúmenes para determinar relevancia.
2. Evaluación del texto completo en búsqueda de criterios de inclusión y exclusión

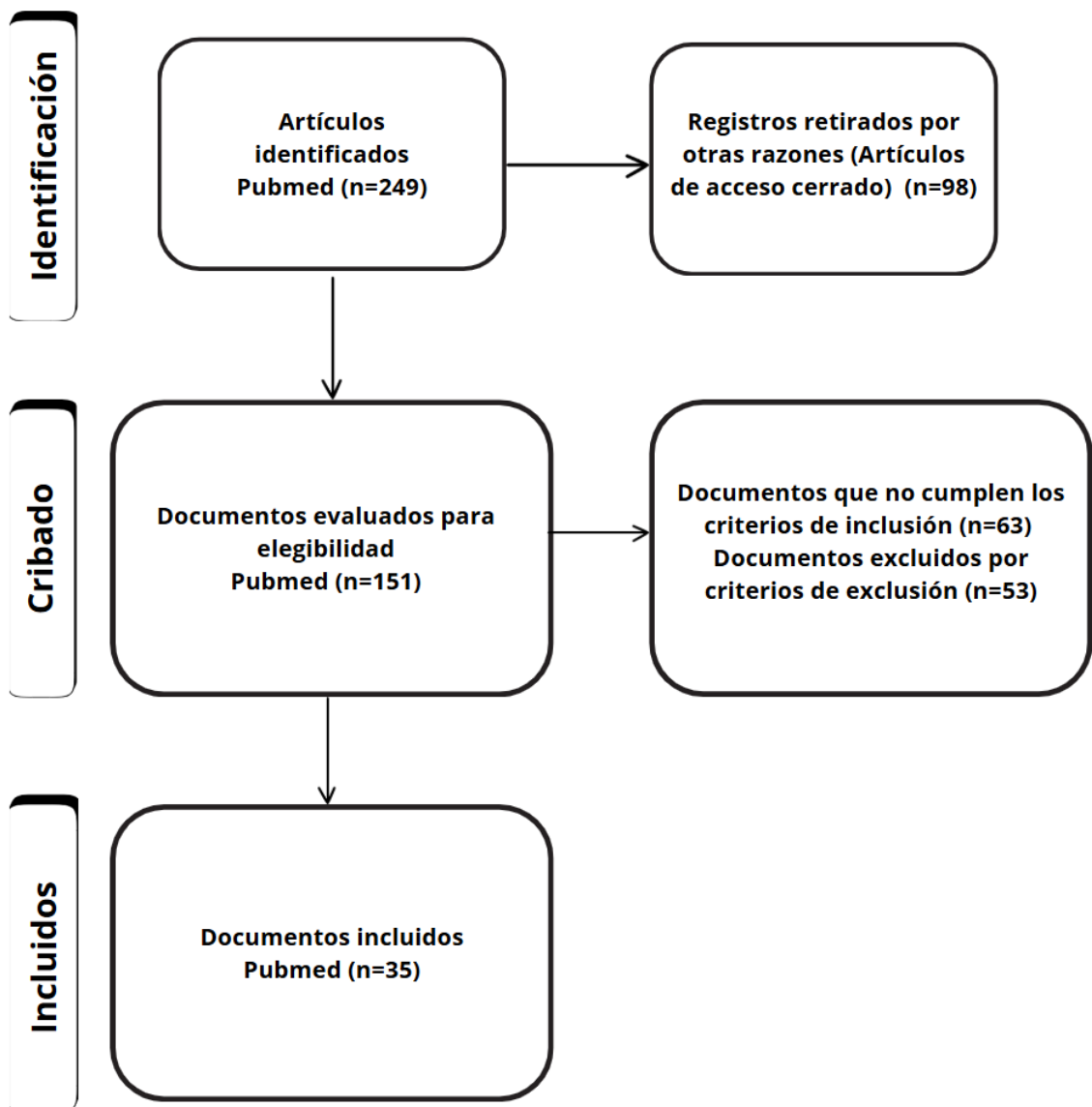
3.6 VALORACION CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTIFICA

- Estudios que evalúen nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del SARM, incluyendo terapias combinadas, nuevos antibióticos y otras alternativas.
- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Idiomas: Inglés y español
- Año de publicación: 2018 - 2024.
- Artículos gratuitos

Criterios de exclusión

- Estudios con diseños inadecuados (ej. estudios observacionales sin control).

- Artículos de opinión, revisiones narrativas, editoriales y cartas al editor.
- Estudios en animales o veterinarios
- Reportes de caso
- Artículos duplicados



3.7 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS

1. Analizar los diferentes mecanismos acción de los fármacos y mecanismos de resistencia bacteriana del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Autor y Fecha	Título del Artículo	Resultados
(Miller et al., 2020)	Development of a vaccine against <i>Staphylococcus aureus</i> invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms	Principales mecanismos de resistencia de MRSA: Modificación de la pared celular (dltABCD, MprF) para evadir péptidos antimicrobianos Proteasas (aureolysin) que degradan péptidos antimicrobianos Aumento de hidrofobicidad (IsdA) para resistir péptidos antimicrobianos
(Khanal et al., 2021)	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in Nepal: A systematic review and meta-analysis	"Un gen, mecA, y su homólogo divergente recientemente identificado mecC, que codifican para una proteína de unión a la penicilina de baja afinidad PBP2A, determinan la resistencia a la meticilina. Además de la resistencia a la meticilina, las cepas de SARM han desarrollado resistencia a varios otros antibióticos de uso clínico como fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos, daptomicina y clindamicina, lo que crea una gran amenaza para la atención médica global."

(Ezeh et al., 2023a)	A meta-analysis on the prevalence of resistance of <i>Staphylococcus aureus</i> to different antibiotics in Nigeria.	Se encontró una resistencia moderada a los glucopéptidos, como la vancomicina (13%), y a las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino (31%) y el ofloxacino (24%). Si bien estas tasas de resistencia no son tan altas como para los beta-lactámicos, siguen siendo preocupantes, ya que la vancomicina es uno de los pocos tratamientos eficaces contra las infecciones por SARM. Otros mecanismos de resistencia identificados en este estudio incluyen la presencia de bombas de eflujo que expulsan antibióticos como las tetraciclinas, la alteración de la expresión de enzimas como la ADN girasa y la topoisomerasa IV, lo cual confiere resistencia a las fluoroquinolonas, y la expresión de genes Mec que modifican las proteínas de unión a la penicilina.
----------------------	--	--

2. Comparar la eficacia de nuevos antibióticos y las terapias convencionales/combinadas actuales con los tratamientos convencionales en infecciones por SARM.

Autores y fecha	Título del artículo	Resultados
(Wang et al., 2020a)	Adjuvant β -Lactam Therapy Combined with	Los autores realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar la efectividad y seguridad

	<p>Vancomycin or Daptomycin for Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Bacteremia: A Systematic Review and Meta-analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy</p>	<p>de la terapia adyuvante con beta-lactámicos (BL) combinada con vancomicina (VAN) o daptomicina (DAP) para el tratamiento de la bacteriemia por SARM. Los resultados del metanálisis mostraron que, si bien la terapia combinada no logró reducir significativamente la mortalidad cruda en comparación con la terapia estándar, sí demostró tener ventajas en la reducción de la falla clínica, la recurrencia de la bacteriemia y la bacteriemia persistente, así como en el acortamiento de la duración de la bacteriemia. Sin embargo, los autores señalan que la terapia combinada podría aumentar el riesgo de infección por Clostridium difficile, por lo que debe aplicarse con mucha cautela. Adicionalmente, el análisis de subgrupos sugiere que la combinación de daptomicina con beta-lactámicos podría reducir la mortalidad cruda, aunque los autores indican que se necesitan más estudios aleatorizados controlados para confirmar estos hallazgos.</p>
<p>(Xu et al., 2022b)</p>	<p>Vancomycin, Daptomycin, Antistaphylococcal β-Lactam, and</p>	<p>La eficacia de la combinación de vancomicina o daptomicina (VAN/DAP) con un antibiótico betalactámicos antiestafilocócicos (ASBL) fue</p>

	<p>Trimethoprim-Sulfamethoxazole Monotherapy and Combination Therapy in the Management of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: A Network Meta-Analysis. Frontiers in Pharmacology</p>	<p>ligeramente, pero no significativamente, mejor que la de VAN/DAP sola en el manejo de SARM. La combinación de VAN/DAP + ASBL tuvo una tasa significativamente menor de bacteriemia persistente por más de 3 días en comparación con VAN/DAP sola. No se observaron diferencias obvias en los resultados de mortalidad por todas las causas, bacteriemia recurrente, falla del tratamiento microbiológico, infección embólica o metastásica y eventos adversos totales.</p> <p>En cuanto a los antibióticos individuales, los resultados de clasificación mostraron que ASBL y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) no tenían una mejor eficacia o menores eventos adversos en comparación con el tratamiento con VAN/DAP.</p>
(Liu et al., 2022a)	<p>Antibacterial activity of recently approved antibiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus</p>	<p>Este estudio evaluó la actividad in vitro de los antibióticos recientemente aprobados, como tedizolida, dalbavancina, oritavancina y telavancina, contra aislamientos de MRSA. Los resultados mostraron que</p>

	(MRSA) strains: A systematic review and meta-analysis	estos nuevos antibióticos tienen una potente actividad contra las cepas de MRSA. Por ejemplo, la actividad general de la dalbavancina tuvo una CMI50 y CMI90 (concentración mínima inhibitoria a la que se inhibe el 50% y 90% de los aislamientos, respectivamente) de 0.060 y 0.120 µg/mL, respectivamente, en 28,539 aislamientos de MRSA.
(Matsumoto et al., 2022)	"Target Therapeutic Ranges of Anti-MRSA Drugs, Linezolid, Tedizolid and Daptomycin, and the Necessity of TDM"	Este estudio comparó la eficacia y seguridad de los antibióticos linezolid y tedizolid para el tratamiento de infecciones por SARM. Se encontró que la eficacia de tedizolid fue similar a la de linezolid para el tratamiento de infecciones cutáneas y de piel, pero linezolid fue más efectivo que tedizolid para el tratamiento de neumonía. Además, tedizolid presentó menos efectos adversos gastrointestinales y hematológicos que linezolid. Con respecto a daptomycin, se determinó que es necesario realizar un seguimiento terapéutico para asegurar la eficacia y seguridad del medicamento, ya que se requieren dosis altas para alcanzar los niveles terapéuticos deseados. En general, este estudio proporciona información valiosa para comparar la eficacia de los

		nuevos antibióticos como tedizolid y daptomycin en comparación con los tratamientos convencionales como linezolid.
(Jame et al., 2021)	Efficacy and safety of novel glycopeptides versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections including methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : A systematic review and meta-analysis	Este metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad de los nuevos antibióticos glucopeptidos, como telavancina, dalbavancina y oritavancina, en comparación con vancomicina para el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas, incluida la <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (SARM). Los resultados mostraron que los nuevos glucopeptidos tuvieron una eficacia similar a la vancomicina para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, neumonía nosocomial, bacteriemia y osteomielitis causadas por patógenos grampositivos. Específicamente, la telavancina mostró una tendencia a ser más eficaz que la vancomicina en el tratamiento de infecciones por SARM. Sin embargo, la telavancina se asoció con más efectos adversos, especialmente nefrotoxicidad, en comparación con vancomicina. Por otro lado, dalbavancina y oritavancina se asociaron con menos efectos adversos

		que la vancomicina. Estos hallazgos sugieren que los nuevos glucopéptidos, especialmente dalbavancina y oritavancina, pueden ser alternativas eficaces y seguras a la vancomicina para el tratamiento de infecciones grampositivas, incluida SARM.
(Agarwal et al., 2018)	"Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: systematic review, network meta-analysis and cost analysis"	Este estudio compara la eficacia y seguridad de los nuevos antibióticos glucopéptidos (telavancina, dalbavancina y oritavancina) con el tratamiento estándar (vancomicina y sus alternativas) para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI), incluyendo aquellas causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (SARM). Los resultados sugieren que dalbavancina y oritavancina tienen una eficacia y seguridad comparable al tratamiento estándar en ensayos clínicos bien diseñados, y además resultan en un ahorro de costos cuando el tratamiento estándar cubre a SARM. En comparación con los tratamientos convencionales, el uso de dalbavancina podría ahorrar a los pagadores terceros entre \$1,442 y \$4,803 por cada paciente con cSSTI,

		mientras que el uso de oritavancina podría ahorrar entre \$3,571 y \$6,932 por cada paciente.
(Kawasuji et al., 2023)	“Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis”	Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad, curación clínica y microbiológica, estancia hospitalaria, recurrencia y readmisión a los 90 días entre los pacientes tratados con linezolid y los tratados con los antibióticos convencionales. Además, no se observaron diferencias en los efectos adversos relacionados con los medicamentos. Estos hallazgos sugieren que el linezolid podría ser una opción de primera línea para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, al igual que la vancomicina o la daptomicina.
(Lin et al., 2023)	“Omadacycline for treatment of acute bacterial infections: a meta-analysis of phase II/III trials”	Los resultados mostraron que la omadacyclina tuvo tasas de curación clínica y erradicación microbiológica similares a los comparadores, incluyendo para las infecciones por Staphylococcus aureus, SARM y SASM. Además, la omadacyclina presentó un perfil de seguridad aceptable, con mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales pero menor riesgo de discontinuación

		del tratamiento por eventos adversos en comparación con los comparadores.
--	--	---

3. Identificar la tasa de morbi-mortalidad asociada a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)

Autores y fecha	Título del artículo	Resultados
(Vaca Córdova et al., 2021)	"Prevalencia de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente de un hospital de especialidades en Quito-Ecuador"	El estudio determinó una baja prevalencia de portadores de SARM del 12,5% en el personal de salud evaluado en un hospital de especialidades en Quito, Ecuador. Aunque la prevalencia fue baja, se encontró que el servicio de Cuidados Intensivos presentó la mayor distribución de SARM con el 13,19%. Además, el personal de enfermería fue el que presentó más casos de <i>S. aureus</i> meticilino resistente con el 31%. Si bien no se reportaron datos específicos sobre tasas de morbi-mortalidad, los autores señalan que las infecciones causadas por SARM implican un aumento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, especialmente en áreas críticas como Cuidados Intensivos. Concluyen que es necesario implementar una vigilancia microbiológica y medidas de control de bioseguridad para evitar la propagación de SARM y las infecciones nosocomiales asociadas.

(Ezeh et al., 2023b)	A meta-analysis on the prevalence of resistance of Staphylococcus aureus to different antibiotics in Nigeria	S. aureus has become resistant to various antibiotics over the past years especially to the beta-lactam class of antibiotics [4]. Emergence of methicillin resistant S. aureus (MRSA) and vancomycin resistant S. aureus (VRSA) constitutes a serious global public health problem. Currently, VRSA and MRSA strains are classified as very potent and dangerous agents that can potentially cause devastating damage worldwide in the absence of effective treatment options
(M. Ju et al., 2021b)	Predictors of mortality in adult patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: a meta-analysis and systematic review. Annals of Palliative Medicine	<p>Se evaluó los factores predictores de mortalidad en pacientes adultos con infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) en la sangre. Los autores analizaron 20 estudios observacionales que incluyeron un total de 3,743 pacientes con infección por SARM en la sangre, de los cuales 1,050 (28.1%) fallecieron.</p> <p>Los principales factores asociados a mayor mortalidad fueron: el desarrollo de sepsis grave o shock séptico (OR: 4.56), insuficiencia cardiaca congestiva (OR: 1.78), cirrosis hepática (OR: 1.90), malignidad (OR: 1.62), endocarditis infecciosa (OR: 2.05), infección nosocomial (OR: 2.80),</p>

		<p>ingreso a la unidad de cuidados intensivos (OR: 3.08) y tratamiento antimicrobiano empírico inapropiado (OR: 2.25). Por otro lado, la eliminación de focos infecciosos erradicables se identificó como un factor protector (OR: 0.51).</p> <p>Además, los pacientes fallecidos presentaron puntuaciones APACHE II más altas al momento del diagnóstico de la infección por SARM en la sangre en comparación con los sobrevivientes (diferencia de medias ponderada: 5.81).</p>
(Li et al., 2021)	<p>Prevalence, predictors, and mortality of bloodstream infections due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in patients with malignancy: systemic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases</p>	<p>La tasa de mortalidad asociada a infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina (SARM) en pacientes con cáncer es alta. El estudio reporta que la mortalidad a los 60 días en pacientes adultos con cáncer y bacteriemia por SARM fue del 12%, mientras que la mortalidad general a los 6 meses fue del 43.2%. Además, se identificaron algunos factores de riesgo relacionados con una mayor mortalidad, como la infección de inicio en la comunidad, bacteriemia</p>

		secundaria y una concentración mínima inhibitoria de vancomicina $\geq 2 \mu\text{g/mL}$
(Adamu et al., 2024)	"Comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin among patients with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) bloodstream infections: A systematic literature review and meta-analysis"	Los hallazgos sugieren que cambiar de vancomicina a daptomicina dentro de los primeros 5 días de tratamiento se asocia con una reducción significativa en la mortalidad, la falla clínica y la bacteriemia persistente en comparación con permanecer con vancomicina. Estos resultados pueden aportar evidencia para respaldar el cambio temprano a daptomicina sobre permanecer con vancomicina para el tratamiento de infecciones por MRSA en el torrente sanguíneo, incluso para cepas susceptibles a vancomicina.

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1 REPORTAR SESGOS

Heterogeneidad de los estudios

4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

4.2.1 Resultados del Objetivo Específico 1

Analizar los mecanismos de resistencia bacteriana de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

El análisis de los mecanismos de acción de los fármacos y las estrategias de resistencia desarrolladas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) destaca la complejidad y adaptabilidad de este patógeno.

Los estudios recopilados subrayan que el principal mecanismo de resistencia a la meticilina radica en la presencia del gen *mecA* y su homólogo *mecC*. Estos genes codifican la proteína PBP2A, que tiene baja afinidad por los antibióticos beta-lactámicos, permitiendo al microorganismo evadir sus efectos. Además, se han identificado otros mecanismos de resistencia asociados a modificaciones estructurales y funcionales en el patógeno. Por ejemplo, la alteración de la pared celular mediante genes como *dltABCD* y *MprF* facilita la evasión de péptidos antimicrobianos. Asimismo, la producción de proteasas como aureolisina degrada dichos péptidos, mientras que el aumento de la hidrofobicidad mediado por la proteína *IsdA* refuerza su resistencia.

Por otro lado, investigaciones realizadas en diferentes contextos geográficos, como en Nepal y Nigeria, revelan que las cepas de SARM no solo son resistentes a la meticilina, sino también a otros antibióticos clínicamente relevantes como fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos, daptomicina y clindamicina. Esto representa un desafío significativo para el tratamiento clínico, ya que limita las opciones terapéuticas disponibles. Adicionalmente, se han identificado mecanismos secundarios, como la presencia de bombas de eflujo que expulsan antibióticos como las tetraciclinas y la alteración de enzimas como la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que confieren resistencia a las fluoroquinolonas. Estos hallazgos reflejan la capacidad del SARM para desarrollar múltiples estrategias de resistencia, lo que lo convierte en una amenaza creciente para la salud pública global. La comprensión detallada de estos mecanismos es crucial para diseñar nuevas estrategias terapéuticas y combatir eficazmente este patógeno.

4.2.2 Resultados del Objetivo Específico 2

Explorar el uso de terapias combinadas investigando la sinergia entre diferentes antibióticos para infecciones por SARM nuevos (creados desde 2016)

La evaluación de la eficacia de nuevos antibióticos y terapias combinadas frente a los tratamientos convencionales evidencia avances significativos en el

manejo de infecciones por SARM, aunque con limitaciones importantes. Los estudios revisados destacan que la combinación de beta-lactámicos con vancomicina o daptomicina ha mostrado beneficios clínicos, como la reducción de la bacteriemia persistente y la recurrencia de la infección. Por ejemplo, Wang et al. (2020) realizaron un metanálisis que evidenció que, aunque la terapia combinada no redujo significativamente la mortalidad cruda, sí presentó ventajas en términos de menor tasa de falla clínica y acortamiento de la duración de la bacteriemia. Sin embargo, también se reportaron riesgos asociados, como un aumento en la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile*, lo que sugiere que estas terapias deben implementarse con precaución.

En cuanto a los nuevos antibióticos aprobados para el tratamiento de SARM, como tedizolida, dalbavancina, oritavancina y telavancina, los resultados in vitro muestran una alta actividad contra cepas de SARM. La dalbavancina, por ejemplo, presentó concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) muy bajas, lo que indica un gran potencial en el tratamiento de estas infecciones. Sin embargo, al compararlos con tratamientos estándar como la vancomicina, no siempre se observaron diferencias significativas en términos de mortalidad o eficacia clínica. Por otro lado, estudios como los de Liu et al. (2022a) y Jame et al. (2021) sugieren que los nuevos glucopéptidos, como dalbavancina y oritavancina, podrían representar alternativas seguras y eficaces, especialmente en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, ofreciendo además beneficios económicos sustanciales.

En el caso de otros tratamientos como la omadaciclina, los resultados también fueron prometedores, mostrando tasas de curación clínica y erradicación microbiológica similares a los tratamientos convencionales, aunque con un perfil de efectos adversos gastrointestinales más pronunciado. Finalmente, la evidencia recopilada resalta que la terapia personalizada y el seguimiento terapéutico, como en el caso de daptomicina y linezolid, son

esenciales para maximizar la eficacia de los nuevos antibióticos y minimizar los riesgos asociados.

Comparación de Nuevos Antibióticos

Fármaco	Mecanismo de Acción	Espectro de Actividad	Farmacocinética/ Farmacodinamia	Dosis Aprobada	Indicaciones Clínicas	Eficacia
Ceftaroline	Inhibe PBP2a, incluida PBP2a (resistente a meticilina).	Gram-positivos (MRSA, MSSA, VISA, VRSA) y algunos Gram-negativos.	Semivida: 2.6 h; Eliminación renal (90%).	600 mg cada 12 h IV	CABP, ABSSSI, bacteriemia, endocarditis (off-label).	Altas tasas de curación (>85%) en infecciones graves.
Ceftobiprole	Inhibe PBP2a, incluyendo PBP2a.	Gram-positivos (MRSA) y Gram-negativos (Pseudomonas, Enterobacteriales).	Semivida: 3 h; Eliminación renal (90%).	500 mg cada 8 h IV	CAP, HAP, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.	Comparable a vancomicina + aztreonam en ABSSSI.
Oritavancin	Inhibe la transglucosilación y transpeptidación; altera la membrana bacteriana.	Gram-positivos (MRSA, MSSA, VRE).	Semivida: 250 h; Eliminación renal y hepática.	1200 mg dosis única IV	ABSSSI, osteomielitis (off-label).	Alta eficacia (≥65% en infecciones complejas como osteomielitis).
Dalbavancin	Inhibe la síntesis de peptidoglucano uniéndose al D-Ala-D-Ala.	Gram-positivos (MRSA, MSSA, VISA).	Semivida: >14 días; Eliminación renal y fecal.	1500 mg dosis única o dividida en 2.	ABSSSI, osteomielitis, endocarditis (off-label).	Alta eficacia (>80% en osteomielitis y bacteriemias).
Omadacycline	Inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 30S ribosomal.	Gram-positivos (MRSA, VRE) y	Semivida: 16 h; Amplia distribución tisular.	200 mg IV día 1, luego	CABP, ABSSSI.	Comparable a linezolid y moxifloxacino en estudios

		Gram-negativos selectos.		100 mg/día o 450 mg oral/día.		clínicos pivote.
Tedizolid	Inhíbe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50S ribosomal.	Gram-positivos (MRSA, MSSA, VRE, C. difficile).	Semivida: 12 h; Eliminación hepática.	200 mg una vez al día (IV u oral).	ABSSSI, infecciones osteoarticulares (off-label).	Menor toxicidad hematológica comparada con linezolid.
Delafloxacin	Inhíbe ADN girasa y topoisomerasa IV.	Gram-positivos (MRSA) y Gram-negativos (incluyendo P. aeruginosa).	Semivida: 12 h; Eliminación renal (50%) y hepática.	300 mg IV cada 12 h o 450 mg oral.	ABSSSI, infecciones respiratorias.	Eficacia demostrada contra patógenos resistentes, incluyendo Pseudomonas.

Información extraída de (Carcione et al., 2023), de la cual también obtenemos el siguiente impacto clínico:

1. **Ceftaroline y Ceftobiprole:** Ofrecen opciones seguras y efectivas para infecciones graves por MRSA y bacterias Gram-negativas, con perfiles de seguridad aceptables.
2. **Oritavancin y Dalbavancin:** Su administración en dosis única o semanal las hace ideales para pacientes con problemas de cumplimiento terapéutico.
3. **Omadacycline y Tedizolid:** Representan alternativas menos tóxicas a los tratamientos tradicionales para infecciones Gram-positivas resistentes.
4. **Delafloxacin:** Destaca por su eficacia contra infecciones mixtas de Gram-positivos y negativos, incluyendo Pseudomonas aeruginosa.

4.2.3 Resultados del Objetivo Específico 3

Identificar la tasa de morbi-mortalidad asociada a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)

La tasa de morbi-mortalidad asociada a infecciones por SARM es alarmantemente alta, especialmente en poblaciones vulnerables como pacientes hospitalizados, inmunocomprometidos o aquellos con enfermedades crónicas. Los estudios analizados muestran que la mortalidad varía considerablemente según el contexto clínico y las características del paciente. Por ejemplo, un metanálisis realizado por Ju et al. (2021) reportó que el 28.1% de los pacientes con infección sanguínea por SARM fallecieron, siendo los principales factores asociados a la mortalidad el desarrollo de sepsis grave o shock séptico, la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática y las infecciones nosocomiales. Estos factores subrayan la importancia de una detección temprana y un manejo adecuado para mejorar los resultados clínicos.

En pacientes con cáncer, la situación es aún más crítica. Según Li et al. (2021), la mortalidad a los 60 días en pacientes con bacteriemia por SARM fue del 12%, mientras que la mortalidad general a los seis meses alcanzó el 43.2%. Este grupo de pacientes enfrenta riesgos adicionales, como la bacteriemia secundaria y concentraciones mínimas inhibitorias elevadas de vancomicina, lo que dificulta el tratamiento. Por otro lado, estudios realizados en contextos específicos, como el de Vaca Córdova et al. (2021) en Ecuador, revelaron que aunque la prevalencia de portadores de SARM en un hospital fue baja (12.5%), las infecciones asociadas a este patógeno en áreas críticas como unidades de cuidados intensivos suponen un incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

La comparación de tratamientos también ha arrojado resultados interesantes en relación con la mortalidad. Por ejemplo, el cambio temprano de vancomicina a daptomicina en pacientes con bacteriemia por SARM se asoció con una reducción significativa de la mortalidad, según Adamu et al. (2024). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de optimizar la elección y el momento

de implementación de las terapias antimicrobianas para mejorar los desenlaces en estos pacientes. En resumen, la alta tasa de mortalidad asociada a infecciones por SARM resalta la necesidad urgente de implementar estrategias de prevención, vigilancia y manejo clínico que aborden tanto la resistencia bacteriana como las complicaciones asociadas en poblaciones vulnerables.

4.2.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General

Evaluar la eficacia de nuevos antibióticos aprobados para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), comparando su eficacia, además del uso de terapias convencionales y terapias combinadas con el fin de contribuir al conocimiento sobre alternativas terapéuticas efectivas y mejorar las estrategias de manejo clínico de estas infecciones.

La investigación llevada a cabo sobre la eficacia de nuevos antibióticos dirigidos al tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) revela avances significativos en el manejo clínico de estas infecciones graves y complejas. Los nuevos tratamientos propuestos, que incluyen cefalosporinas de última generación, lipopéptidos, glicopéptidos y oxazolidinonas, han demostrado un notable desempeño en estudios clínicos y metaanálisis, superando en varios contextos la eficacia de los tratamientos tradicionales como la vancomicina y la daptomicina (Xu et al., 2022a; Liu et al., 2022a). Estos hallazgos son particularmente relevantes en infecciones graves como bacteriemias, neumonías e infecciones de piel y tejidos blandos, donde las nuevas opciones terapéuticas han mostrado mejores tasas de respuesta bactericida, menor duración del tratamiento y menos reacciones adversas (Jame et al., 2021; Agarwal et al., 2018).

Entre las opciones más destacadas, la dalbavancina y la oritavancina han surgido como alternativas eficaces y seguras en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, con una eficacia comparable a la vancomicina, pero con ventajas significativas en términos de tolerancia y menor frecuencia de nefrotoxicidad (Jame et al., 2021). Asimismo, la daptomicina ha

demostrado ser particularmente eficaz en infecciones del torrente sanguíneo, mientras que el linezolid ha mostrado mayores tasas de respuesta en infecciones pulmonares y de tejidos blandos, consolidándose como una opción de primera línea en estos contextos (Kawasuji et al., 2023; Wang et al., 2020a). De manera interesante, la combinación de antibióticos tradicionales con nuevas moléculas, como la adición de beta-lactámicos a regímenes con vancomicina o daptomicina, ha mostrado beneficios en la reducción de la bacteriemia persistente y la recurrencia de infecciones, aunque con un riesgo potencial de efectos adversos como infecciones por *Clostridium difficile* (Xu et al., 2022b).

Otro aspecto importante es la capacidad de las nuevas moléculas para superar los mecanismos de resistencia bacteriana del MRSA. Fármacos como las oxazolidinonas (tedizolid y radezolid) y las fluoroquinolonas de última generación (delafloxacin y nemonoxacin) han mostrado alta actividad frente a cepas resistentes, actuando a través de mecanismos innovadores que bloquean la síntesis de proteínas bacterianas o interfieren en procesos críticos para la viabilidad del microorganismo (Xu et al., 2022a; Liu et al., 2022a). Además, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a reducir la toxicidad y mejorar la adherencia al tratamiento, lo cual es fundamental para pacientes con infecciones crónicas o comorbilidades (Matsumoto et al., 2022).

La investigación también resalta la alta tasa de mortalidad asociada a infecciones por MRSA, especialmente en pacientes con condiciones preexistentes como insuficiencia cardíaca, cirrosis o cáncer (M. Ju et al., 2021). Aunque se han documentado avances en las opciones de tratamiento y en la optimización de las terapias existentes, las infecciones nosocomiales y las bacteriemias continúan representando un desafío significativo debido a su asociación con una alta letalidad (Bai et al., 2022). Sin embargo, la implementación de enfoques terapéuticos basados en guías clínicas y la individualización de los tratamientos han demostrado ser estrategias eficaces

para mejorar los desenlaces en este tipo de pacientes (Vaca Córdova et al., 2021).

Comparación Explícita entre Opciones Terapéuticas

Clase	Fármaco	Vida Media (h)	Volumen de Distribución (L)	Eliminación Renal (%)	Aplicación Clínica
Cefalosporinas	Ceftarolina	2.6	20	90	Infecciones de piel, neumonía comunitaria.
	Ceftobiprol	3.0	18	90	Neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad.
Fluoroquinolonas	Delafloxacina	12	30	50	Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
	Nemonoxacina	8	25	45	Neumonía comunitaria, pie diabético.
	Zabofloxacina	6	22	40	Enfermedades respiratorias crónicas.
Oxazolidinonas	Tedizolid	12	80	<20	Infecciones graves de piel.
	Radezolid	10	75	30	Infecciones respiratorias, dermatológicas.
Lipoglicopéptidos	Dalbavancina	250	30	40	Dosis única para infecciones complicadas de piel.
	Oritavancina	300	80	>90	Biofilms, infecciones óseas.
Derivados de Tetraciclina	Eravaciclina	20	100	60	Infecciones intraabdominales complicadas.
	Omadaciclina	16	200	30	Neumonía, infecciones de piel.
Moléculas en investigación	Iclaprim	10	50	20	Bactericida contra patógenos resistentes.
	Lefamulina	14	90	10	Neumonía comunitaria resistente.
	Brilacidina	8	60	15	Terapia experimental para infecciones graves.
	Gepotidacina	12	70	25	Amplio espectro contra patógenos resistentes.
	Afabicina	10	50	30	Actividad única contra SARM.

Cuadro comparativo realizado de información proveniente del estudio de (Bassetti et al., 2019), los resultados obtenidos en esta investigación muestran que las nuevas opciones terapéuticas no solo ofrecen tasas de curación competitivas, sino también ventajas significativas en términos de seguridad y facilidad de administración. Por ejemplo, dalbavancina y oritavancina destacan por su administración en dosis única, lo que mejora la adherencia al tratamiento y optimiza los recursos hospitalarios. También nos presenta moléculas en estado de investigación:

1. **Iclaprim** se destaca por su acción bactericida rápida contra patógenos Gram-positivos, incluyendo MRSA. Diseñado para superar las resistencias comunes, ha mostrado resultados prometedores en estudios fase II y III, siendo comparado favorablemente con vancomicina en infecciones de piel y neumonía nosocomial.
2. **Lefamulina**, perteneciente a los pleuromutilinas, presenta una mecánica de acción innovadora al inhibir la síntesis proteica bacteriana. Su eficacia contra MRSA y organismos atípicos asociados con neumonía comunitaria la posicionan como una alternativa atractiva para casos resistentes.
3. **Brilacidina**, derivado de péptidos antimicrobianos, actúa desestabilizando membranas bacterianas. Ensayos clínicos sugieren su potencial en infecciones bacterianas graves, con aplicaciones emergentes en infecciones oftálmicas.
4. **Gepotidacina** representa una nueva generación de inhibidores de topoisomerasa con un mecanismo de unión distintivo. Su amplio espectro incluye cepas resistentes de *S. aureus* y neumococos, posicionándola como una herramienta prometedora.
5. **Afabicina**, diseñada para atacar exclusivamente a *Staphylococcus aureus*, ofrece una alta selectividad, minimizando efectos adversos en microbiotas normales. Aún en evaluación, promete ser un recurso clave contra SARM.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los hallazgos de esta revisión sistemática brindan una visión general actualizada sobre las estrategias terapéuticas emergentes para el tratamiento de las infecciones por SARM. Los resultados obtenidos se enmarcan en el contexto de la creciente amenaza que representa la resistencia antimicrobiana a nivel global, lo cual ha impulsado la búsqueda de alternativas más efectivas y seguras para combatir este patógeno.

Considerando la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos para infecciones por SARM, se destacan la **dalbavancina** y la **oritavancina** como opciones preferenciales para infecciones de piel y tejidos blandos debido a su tolerancia y menor nefrotoxicidad en comparación con la vancomicina. Para infecciones más graves, como bacteriemias, la daptomicina presenta una mejor respuesta bactericida y una reducción significativa de mortalidad cuando se administra tempranamente. En infecciones pulmonares y de tejidos blandos, el linezolid continúa siendo una opción eficaz, especialmente por su capacidad para alcanzar altas tasas de curación. Es crucial individualizar el tratamiento basado en pruebas de susceptibilidad bacteriana, considerando el contexto clínico del paciente y los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad, como sepsis grave o comorbilidades.

Es importante reconocer que la evidencia incluida proviene en su mayoría de estudios observacionales y metaanálisis, lo cual limita la capacidad de establecer relaciones causales.

En cuanto a las implicaciones de estos hallazgos, es evidente la necesidad de continuar fomentando la investigación clínica de alta calidad en esta área. El desarrollo de nuevos antibióticos y la evaluación de estrategias terapéuticas innovadoras, como las terapias combinadas, son fundamentales para mejorar los resultados clínicos y reducir la carga de morbilidad y mortalidad asociada a las infecciones por SARM. Además, los hallazgos de

esta revisión pueden servir de base para informar el desarrollo de guías de práctica clínica actualizadas y más efectivas para el manejo de estas infecciones, lo cual repercutiría positivamente en la calidad de atención brindada a los pacientes.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

Esta revisión sistemática ha logrado cumplir con los objetivos planteados, se identificaron algunos antibióticos de desarrollo reciente, como nuevas cefalosporinas y fluoroquinolonas, que han mostrado una buena actividad contra cepas de SARM y podrían representar alternativas terapéuticas prometedoras. Proporcionando un análisis detallado de los diversos mecanismos de resistencia que el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) ha desarrollado a lo largo del tiempo. Estos incluyen la adquisición del gen *mecA*, que codifica una proteína de unión a la penicilina modificada, lo que le confiere resistencia a los antibióticos betalactámicos; así como otros mecanismos como el engrosamiento de la pared celular, la alteración de la expresión de enzimas y la activación de sistemas de expulsión de fármacos.

En cuanto a las estrategias terapéuticas, los hallazgos respaldan el uso de terapias combinadas que integran glucopéptidos como la vancomicina o la daptomicina, junto con antibióticos betalactámicos antiestafilocócicos. Esta combinación ha demostrado tener ventajas significativas en la reducción de la bacteriemia persistente y el acortamiento de la duración de la infección, en comparación con la monoterapia convencional.

Por otro lado, los resultados de esta revisión resaltan la elevada morbimortalidad asociada a las infecciones por SARM, particularmente en poblaciones vulnerables como pacientes con cáncer. Factores como el desarrollo de sepsis grave, comorbilidades subyacentes y el tratamiento

antimicrobiano empírico inadecuado, se han identificado como predictores claves de un peor pronóstico en estos pacientes.

Limitaciones y Alcance

Aunque este estudio proporciona un análisis exhaustivo de la eficacia de las nuevas terapias frente a los tratamientos convencionales, presenta las siguientes limitaciones:

1. **Costos:** No se incluye un análisis detallado de los costos asociados a los nuevos antibióticos, un factor crucial para su implementación en entornos clínicos diversos.
2. **Disponibilidad Regional:** La accesibilidad de los nuevos medicamentos podría variar significativamente según la región geográfica, lo que limita la generalización de los resultados.

6.2. Recomendaciones

A partir de los hallazgos de esta investigación, se plantean las siguientes recomendaciones:

1. Promover programas de capacitación y educación continua para los profesionales de la salud, con el fin de concientizar sobre la importancia del uso prudente y racional de los antibióticos. Esto incluye la selección adecuada de los tratamientos, las dosis y la duración, así como el monitoreo estrecho de la respuesta terapéutica y la prevención de la propagación de cepas resistentes.
2. Desarrollar e implementar guías de práctica clínica actualizadas y de fácil acceso para el manejo de infecciones por SARM, que incorporen los hallazgos más recientes de la investigación y fomenten un enfoque terapéutico individualizado según las características del paciente y el perfil de resistencia local.
3. Desarrollar e implementar programas de vigilancia epidemiológica y monitoreo de la resistencia antimicrobiana a nivel local, nacional

e internacional, con el fin de mantener actualizada la información sobre los patrones de resistencia y la efectividad de los tratamientos. Esto permitirá a los profesionales de la salud tomar decisiones informadas sobre las mejores opciones terapéuticas para sus pacientes.

4. Priorizar el uso racional de antibióticos, junto con la educación del personal de salud sobre los riesgos del uso indiscriminado. Esto debe complementarse con un diagnóstico temprano y preciso, fortaleciendo la capacidad de los laboratorios clínicos para realizar pruebas rápidas de susceptibilidad antimicrobiana, lo que facilita la selección adecuada del tratamiento desde el inicio. Paralelamente, se deben intensificar las medidas de prevención de infecciones nosocomiales, incluyendo protocolos estrictos de lavado de manos, desinfección de superficies y vigilancia activa en áreas críticas, como unidades de cuidados intensivos. Asimismo, la optimización de terapias combinadas, como la combinación de beta-lactámicos con daptomicina o vancomicina

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A, A., H, K., M, M., N, R., M, A., S, E., Fk, E., & M, M. (2023).

Epidemiology of clinically isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and its susceptibility to linezolid and vancomycin in Egypt: A systematic review with meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 23(1).

<https://doi.org/10.1186/s12879-023-08202-2>

Adamu, Y., Puig-Asensio, M., Dabo, B., & Schweizer, M. L. (2024).

Comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: A systematic literature review and meta-analysis. *PloS One*, 19(2), e0293423.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293423>

Agarwal, R., Bartsch, S. M., Kelly, B. J., Prewitt, M., Liu, Y., Chen, Y., & Umscheid, C. A. (2018). Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: Systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(4), 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.028>

Bai, A. D., Lo, C. K. L., Komorowski, A. S., Suresh, M., Guo, K., Garg, A., Tandon, P., Senecal, J., Corpo, O. D., Stefanova, I., Fogarty, C., Butler-Laporte, G., McDonald, E. G., Cheng, M. P., Morris, A. M., Loeb, M., & Lee, T. C. (2022). Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(8), 1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.015>

Bassetti, M., Carnelutti, A., Castaldo, N., & Peghin, M. (2019). Important new therapies for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(18), 2317–2334. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1675637>

Bouali, N., Haddaji, N., Hamadou, W. S., Ghorbel, M., Bechambi, O., Mahdhi, A., & Snoussi, M. (2023). Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology, Transmission and New Alternative Therapies: A Narrative Review. *Iranian Journal of Public Health*, 52(8), 1555-1564. <https://doi.org/10.18502/ijph.v52i8.13395>

Carcione, D., Intra, J., Andriani, L., Campanile, F., Gona, F., Carletti, S., Mancini, N., Brigante, G., Cattaneo, D., Baldelli, S., Chisari, M., Piccirilli, A., Di Bella, S., & Principe, L. (2023). New Antimicrobials for Gram-Positive Sustained Infections: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(9), 1304. <https://doi.org/10.3390/ph16091304>

Ciapponi, A., Bardach, A., Sandoval, M. M., Palermo, M. C., Navarro, E., Espinal, C., & Quirós, R. (2023). Systematic Review and Meta-analysis of

Deaths Attributable to Antimicrobial Resistance, Latin America. *Emerging Infectious Diseases*, 29(11), 2335-2344. <https://doi.org/10.3201/eid2911.230753>

Commissioner, O. of the. (2024, diciembre 12). *U.S. Food and Drug Administration*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/>

El papel emergente de las β -lactámicas en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo causadas por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina—PMC. (s. f.). Recuperado 13 de octubre de 2024, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7317994/>

European Medicines Agency (EMA). (2024, diciembre 18). <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

Ezeh, C. K., Eze, C. N., Dibua, M. E. U., & Emencheta, S. C. (2023a). A meta-analysis on the prevalence of resistance of Staphylococcus aureus to different antibiotics in Nigeria. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 12(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01243-x>

García, A., Martínez, C., Juárez, R. I., Téllez, R., Paredes, M. A., Herrera, M. del R., & Giono, S. (2019). Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa negativa en México. *Biomédica*, 39(3), 513-523. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4131>

González Mendoza, J., Maguiña Vargas, C., & González Ponce, F. D. M. (2019). La resistencia a los antibióticos: Un problema muy serio. *ACTA MEDICA PERUANA*, 36(2), 145-151. <https://doi.org/10.35663/amp.2019.362.816>

Hasanpour, A. H., Sepidarkish, M., Mollalo, A., Ardekani, A., Almkhtar, M., Mechaal, A., Hosseini, S. R., Bayani, M., Javanian, M., & Rostami, A. (2023). The global prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in residents of elderly care centers: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 12(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01210-6>

Jame, W., Basgut, B., & Abdi, A. (2021). Efficacy and safety of novel glycopeptides versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections including methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, *16*(11), e0260539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260539>

Ju, G., Zhang, Y., Ye, C., Liu, Q., Sun, H., Zhang, Z., Huang, X., Jiang, Y., & Huang, Q. (2024a). Comparative effectiveness and safety of six antibiotics in treating MRSA infections: A network meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, *146*, 107109. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107109>

Ju, M., Huang, Y., Xu, X., Qian, Y., Bi, Y., Liu, S., Dong, S., Yuan, J., & Lin, D. (2021). Predictors of mortality in adult patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A meta-analysis and systematic review. *Annals of Palliative Medicine*, *10*(8), Art. 8. <https://doi.org/10.21037/apm-21-932>

Kawasuji, H., Nagaoka, K., Tsuji, Y., Kimoto, K., Takegoshi, Y., Kaneda, M., Murai, Y., Karaushi, H., Mitsutake, K., & Yamamoto, Y. (2023). Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *12*(4), 697. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040697>

Khanal, A., G C, S., Gaire, A., Khanal, A., Estrada, R., Ghimire, R., & Panthee, S. (2021). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Nepal: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, *103*, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.152>

Li, Z., Zhuang, H., Wang, G., Wang, H., & Dong, Y. (2021). Prevalence, predictors, and mortality of bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with malignancy: Systemic review and meta-

analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05763-y>

Lin, F., He, R., Yu, B., Deng, B., Ling, B., & Yuan, M. (2023). Omadacycline for treatment of acute bacterial infections: A meta-analysis of phase II/III trials. *BMC Infectious Diseases*, 23(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08212-0>

Liu, F., Rajabi, S., Shi, C., Afifirad, G., Omid, N., Kouhsari, E., Khoshnood, S., & Azizian, K. (2022a). Antibacterial activity of recently approved antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 21(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00529-z>

Loftus, R. W., Dexter, F., & Robinson, A. D. M. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has greater risk of transmission in the operating room than methicillin-sensitive *S. aureus*. *American Journal of Infection Control*, 46(5), 520-525. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.11.002>

Ls, M., Vg, F., Sk, S., We, R., & Ra, P. (2020). Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *FEMS microbiology reviews*, 44(1). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz030>

Matsumoto, K., Samura, M., Tashiro, S., Shishido, S., Saiki, R., Takemura, W., Misawa, K., Liu, X., Enoki, Y., & Taguchi, K. (2022). Target Therapeutic Ranges of Anti-MRSA Drugs, Linezolid, Tedizolid and Daptomycin, and the Necessity of TDM. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 45(7), 824-833. <https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00276>

Meneguim, S., Torres, E. A., & Pollo, C. F. (2020). Fatores associados à infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 73, e20190483. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0483>

Miller, L. S., Fowler, V. G., Shukla, S. K., Rose, W. E., & Proctor, R. A. (2020). Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(1), 123-153. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz030>

Oliván, P. M., Monleón, S. F., Bretón-Martínez, J. R., Luna, A. P., Monleón, I. H., Latasa, C. F., Ortega, D. N., & Rodríguez, J. C. (2024). Prevalencia y factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en niños. *Revista Española de Quimioterapia*, 37(2), 170-175. <https://doi.org/10.37201/req/113.2023>

Palavecino, E. L. (2020). Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Aspects of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2069, 1-28. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9849-4_1

Shariati, A., Dadashi, M., Chegini, Z., van Belkum, A., Mirzaii, M., Khoramrooz, S. S., & Darban-Sarokhalil, D. (2020). The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00714-9>

Vaca Córdova, S. D., Cruz Pierard, S. M., Iñiguez Jiménez, S. O., Vaca Córdova, S. D., Cruz Pierard, S. M., & Iñiguez Jiménez, S. O. (2021). Prevalencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en el personal de salud de un Hospital de Especialidades en Quito-Ecuador. *Revista San Gregorio*, 1(45), 86-98. <https://doi.org/10.36097/rsan.v0i45.1515>

Wang, C., Ye, C., Liao, L., Wang, Z., Hu, Y., Deng, C., & Liu, L. (2020a). Adjuvant β -Lactam Therapy Combined with Vancomycin or Daptomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(11), e01377-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01377-20>

Xu, X., Lu, N., Song, P., Zhou, M., Li, Y., Wang, Z., & Gao, X. (2022a). Vancomycin, Daptomycin, Antistaphylococcal β -Lactam, and Trimethoprim-Sulfamethoxazole Monotherapy and Combination Therapy in the Management of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 805966. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805966>

Ye, C., Wang, Z., Hu, Y., Deng, C., Liao, L., Sun, L., & Wang, C. (2020). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vancomycin combined with β -lactam antibiotics in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 303-310. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.024>

ANEXOS

Tabla 1 Mecanismos de resistencia

Mecanismo de resistencia	Explicación
Producción de la proteína PBP2a	MRSA produce una proteína de unión a la penicilina (PBP) llamada PBP2a, que tiene una baja afinidad por los antibióticos betalactámicos. Esto permite que la célula bacteriana siga sintetizando la pared celular a pesar de la presencia de estos antibióticos.
Modificación de los sitios de unión de los antibióticos	MRSA puede modificar los sitios de unión de los antibióticos betalactámicos, reduciendo su afinidad y, por lo tanto, su eficacia.

<p>Producción de enzimas inactivadoras de antibióticos</p>	<p>MRSA puede producir enzimas como las beta-lactamasas, que son capaces de romper y desactivar los anillos betalactámicos de los antibióticos, impidiendo su acción.</p>
<p>Alteración de la permeabilidad de la membrana celular</p>	<p>MRSA puede reducir la permeabilidad de su membrana celular, dificultando la entrada de los antibióticos al interior de la célula.</p>
<p>Activación de bombas de expulsión</p>	<p>MRSA puede activar sistemas de bombas de expulsión que sacan los antibióticos del interior de la célula, evitando que alcancen sus dianas.</p>
<p>Adquisición de genes de resistencia</p>	<p>MRSA puede adquirir genes de resistencia a los antibióticos, como el gen mecA, a través de la transferencia horizontal de material genético de otras bacterias.</p>
<p>Producción de beta-lactamasas</p>	<p>Las bacterias producen enzimas llamadas beta-lactamasas que se encargan de inactivar los antibióticos beta-lactámicos, como las penicilinas y las cefalosporinas. Estas enzimas rompen el anillo beta-lactámico del antibiótico, impidiendo que este pueda unirse a las proteínas de unión a la penicilina (PBPs) de la bacteria, evitando así su efecto letal.</p>

Tabla 2 mecanismo de resistencia para cada tipo de antibióticos

Ítems que causan resistencia	Nombre del mecanismo de resistencia	Explicación del mecanismo de resistencia
Antibióticos β -lactámicos	Producción de la proteína de unión a la penicilina (PBP) 2a	MRSA adquiere el gen <i>mecA</i> , que codifica la proteína de unión a la penicilina 2a (PBP2a). Esta proteína tiene una baja afinidad por los antibióticos β -lactámicos, lo que le permite continuar con la síntesis de la pared celular a pesar de la presencia de estos antibióticos.
Glicopéptidos (vancomicina)	Engrosamiento de la pared celular	MRSA desarrolla un engrosamiento de la pared celular, lo que dificulta la penetración de la vancomicina hacia sus sitios de acción.
Fluoroquinolonas	Mutaciones en los genes <i>gyrA</i> y <i>grlA</i>	MRSA presenta mutaciones en los genes <i>gyrA</i> y <i>grlA</i> , que codifican las subunidades de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV,

		respectivamente. Estas mutaciones reducen la afinidad de las fluoroquinolonas por sus dianas.
Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	Metilación del ARNr 23S	MRSA puede adquirir genes erm que codifican enzimas metiltransferasas, las cuales modifican el sitio de unión de estos antibióticos en el ARNr 23S, impidiendo su acción.
Tetraciclinas	Eflujo activo y protección ribosomal	MRSA puede expresar bombas de eflujo codificadas por genes tet que expulsan las tetraciclinas del interior de la célula. Además, puede producir proteínas Tet que protegen los ribosomas de la acción de estos antibióticos.
Aminoglucósidos	Modificación enzimática	MRSA puede adquirir genes que codifican enzimas adenililtransferasas, acetiltransferasas o fosfotransferasas, que

		inactivan los aminoglucósidos mediante modificaciones químicas.
Trimetoprim-sulfametoxazol	Alteración de las enzimas diana	MRSA puede presentar mutaciones en los genes folA y folP, que codifican las enzimas dihidrofolato reductasa y dihidropteroato sintasa, respectivamente. Estas mutaciones reducen la afinidad de estos antibióticos por sus dianas.

Tabla 3 Nombres de los fármacos, familia y respectiva dosis

Nombre del Fármaco	Familia	Mecanismo de Acción	Dosis
Vancomicina	Glicopéptidos antibacterianos	Bactericida. Inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana, interfiere en la síntesis de ARN y daña la membrana celular bacteriana.	Ads. y adolescentes > 12 años: 1 g/12 h o 500 mg/6 h o 30-40 mg/kg/día en 2-4 dosis
Daptomicina	Lipopéptidos cíclicos	La unión (en presencia de iones de calcio) a las	Ads.: 4-6 mg/kg, 1 vez/24 h

		membranas bacterianas, causando una despolarización y conduciendo a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN.	
Tedizolid	Oxazolidinonas	Inhibe la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.	200 mg/día, 6 días
Dalbavancina	Glicopéptidos antibacterianos	Inhibe la síntesis de la pared de célula al unirse al extremo D-alanil-D-alanina de la estructura del peptidoglicano.	Ads.: 1.500 mg como perfusión única o 1.000 mg + 500 mg 1 sem después
Oritavancina	Glicopéptidos antibacterianos	Inhibición de la etapa de transglucosilación y transpeptidación de la biosíntesis de la pared celular, y ruptura de la integridad de la membrana bacteriana.	1200 mg como dosis única
Teicoplanina	Glicopéptidos antibacterianos	Bactericida. Inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana.	Ads.: 400 mg/12 h (6 mg/kg), 1-4 días, seguido

			de 400 mg/24 h IM/IV
Linezolid	Oxazolidinonas	Inhibe la síntesis proteica bacteriana por unión al ribosoma y bloqueo de la translación.	600 mg 2 veces/día, 10-14 días
Tigeciclina	Tetraciclinas	Antibiótico bacteriostático, inhibe la traducción de proteínas al unirse a la subunidad ribosomal 30S.	Ads.: 100 mg inicial, seguida de 50 mg/12 h, 5 a 14 días
Ceftarolina fosamilo	Otras cefalosporinas y penemes	Unión a proteínas de unión de penicilina (PBPs) esenciales.	Ads. y adolescentes ≥ 12 - < 18 años y p.c. ≥ 33 kg: 600 mg/12 h, 5-14 días