

Tratamiento de la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina con daptomicina versus linezolid: revisión sistemática y metanálisis

Edgar Yaset Caicedo-Ochoa¹, Jorge Andrés Urrutia-Gómez¹, Daniel Sebastián Fernández-Niño¹, Santiago Alejandro Guío-Guerra¹, Yardany Rafael Méndez-Fandiño²

RESUMEN

Introducción: para el tratamiento de las infecciones por *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) se emplean fármacos de segunda línea como daptomicina y linezolid.

Objetivo: hacer una revisión sistemática para evaluar el tratamiento de la bacteriemia por ERV, con daptomicina o linezolid.

Metodología: búsqueda electrónica en las bases de datos de Pubmed, Embase, Scopus, ScienceDirect, CENTRAL, Lilacs y Google Académico, para identificar estudios anteriores a julio de 2015 que hayan comparado los tratamientos con daptomicina o linezolid de pacientes infectados por ERV.

Resultados: se incluyeron 15 estudios de 1307 registros. No hubo diferencias entre daptomicina y linezolid con respecto a la mortalidad a 30 días. Con la daptomicina se logró más tempranamente el control microbiológico (OR: 0,64; IC95 %: 0,45-0,92). No hubo diferencias entre los dos antibióticos en cuanto a la mejoría clínica, la necesidad de admisión a la UCI o la aparición de efectos adversos como trombocitopenia, neutropenia e insuficiencia renal.

Conclusiones: no encontramos diferencias entre daptomicina y linezolid en cuanto a la mortalidad de pacientes infectados por ERV, aunque con la daptomicina se logró una cura microbiológica más rápida.

PALABRAS CLAVE

Daptomicina; Enterococcus; Linezolid; Mortalidad; Resistencia a Antimicrobianos

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.

² Director del Grupo de Análisis de Resistencia Antibiótica de Boyacá (GRAB). Coordinador del, área de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.

Correspondencia: Yardany Rafael Méndez Fandiño; yardanymendezf@yahoo.es

Recibido: septiembre 06 de 2015

Aceptado: mayo 02 de 2016

Cómo citar: Caicedo-Ochoa EY, Urrutia-Gómez JA, Fernández-Niño DS, Guío-Guerra SA, Méndez-Fandiño YR. Tratamiento de la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina con daptomicina versus linezolid: revisión sistemática y metanálisis. Iatreia. 2017 Ene-Mar;30(1):5-20. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n1a01.

SUMMARY

Treatment of bacteremia by vancomycin-resistant *Enterococcus* with daptomycin versus linezolid: a systematic review and meta-analyses

Introduction: Second-line drugs such as linezolid and daptomycin are used for treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) infections.

Objective: A systematic review to evaluate treatment of VRE bacteremia with linezolid versus daptomycin.

Methods: A search was done in the databases of Pubmed, Embase, Scopus, ScienceDirect, CENTRAL, Lilacs and Google Scholar to identify studies comparing treatment with daptomycin or linezolid of patients infected by VRE up to July 2015.

Result: Only 15 studies were included of a total of 1.307 records. There were no differences between daptomycin and linezolid with respect to mortality at 30 days. Microbiological cure was better with daptomycin (OR: 0.64; 95 % CI: 0.45-0.92), whereas there was no difference between the two antibiotics with respect to clinical cure, need to ICU admission, and the occurrence of adverse effects such as thrombocytopenia, neutropenia and renal failure.

Conclusions: No significant differences were observed between daptomycin and linezolid in reference to mortality of patients infected with VRE, although daptomycin treatment produced a faster microbiological cure.

KEY WORDS

Antimicrobial resistance; Daptomycin; Enterococcus; Linezolid; Mortality

RESUMO

Tratamento da bacteriemia por enterococcus resistente a vancomicina com daptomicina versus linezolid: revisão sistemática e metanálise

Introdução: para o tratamento das infecções por *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) se empregam fármacos de segunda linha como daptomicina e linezolid.

Objetivo: fazer uma revisão sistemática para avaliar o tratamento da bacteriemia por ERV, com daptomicina ou linezolid.

Metodologia: busca eletrônica nas bases de dados de Pubmed, Embase, Scopus, ScienceDirect, CENTRAL, Lilacs e Google Acadêmico, para identificar estudos anteriores a julho de 2015 que foram comparados os tratamentos com daptomicina ou linezolid de pacientes infectados por ERV.

Resultados: se incluíram 15 estudos de 1.307 registros. Não houve diferenças entre daptomicina e linezolid com respeito à mortalidade a 30 dias. Com a daptomicina se conseguiu mais precoce o controle microbiológico (OR: 0,64; IC95 %: 0,45-0,92). Não houve diferenças entre os dois antibióticos em quanto à melhoria clínica, a necessidade de admissão à UTI ou a aparição de efeitos adversos como trombocitopenia, neutropenia e insuficiência renal.

Conclusões: não encontramos diferenças entre daptomicina e linezolid em quanto à mortalidade de pacientes infectados por ERV, embora com a daptomicina se conseguiu uma cura microbiológica mais rápida.

PALAVRAS CHAVE

Daptomicina; Enterococcus; Linezolid; Mortalidade; Resistência a Antimicrobianos

INTRODUCCIÓN

El género *Enterococcus* está conformado por 36 especies de bacterias grampositivas de morfología cocoide, anaerobias facultativas y catalasa negativas; las que se relacionan más frecuentemente con procesos infecciosos son *E. faecalis* y *E. faecium* (1). Anteriormente se consideraba a estas bacterias como poco virulentas, que infectaban solo a pacientes inmunocomprometidos, en unidades de oncología, hematología, nefrología y trasplantes (2); sin embargo, en los últimos años han ganado relevancia como agentes causales de infecciones del tracto urinario, endocarditis y bacteriemia (3).

Debido a su capacidad para transferir resistencia antibacteriana a otros microorganismos, la aparición y propagación de enterococos resistentes a los antibióticos, y principalmente de cepas resistentes a vancomicina (ERV), se ha convertido en un problema importante de salud, al ser responsable de infecciones nosocomiales (4). En este contexto, la bacteriemia

causada por ERV ha despertado aún mayor interés, pues se ha descrito que su pronóstico es menos favorable, en comparación con la debida a enterococos sensibles a vancomicina (5).

La resistencia de *Enterococcus* spp., a vancomicina se define en función del valor de la concentración mínima inhibidora (CMI). Según las normas del Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST, por su sigla en inglés), un aislamiento de *Enterococcus* spp., con CMI ≤ 4 mg/mL se considera susceptible y si la CMI es > 4 mg/mL, se considera resistente (6). Según los criterios del Instituto para los Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por su sigla en inglés) se lo considera susceptible cuando la CMI es de ≤ 4 mg/mL y resistente si es ≥ 32 mg/mL; si se encuentra entre 4 y 32 mg/mL se considera que presenta resistencia intermedia (7), en cuyo caso no se recomienda el tratamiento con vancomicina (8).

La vancomicina actúa mediante la unión a la D-alanil-D-alanina terminal de los pentapéptidos precursores de la pared celular, afectando los pasos enzimáticos posteriores en la síntesis de dicha pared (9). Diferentes tipos de genes codifican para la resistencia a vancomicina, algunos de los cuales son: *vanA*, B, D y M (10). El resultado es la sustitución de precursores terminales de D-Ala-D-Ala por terminales D-alanil-D-lactato, a los que la vancomicina se une con una afinidad significativamente menor, lo que aumenta casi 1.000 veces la CMI de este antibiótico. *VanA* es el tipo más común de gen de resistencia a vancomicina y se acompaña de resistencia cruzada a teicoplanina. Este gen se ha difundido a otras especies bacterianas, incluyendo *Staphylococcus aureus*; ya en distintos informes de casos se ha mencionado la aparición de *S. aureus* resistente a vancomicina (11).

En Estados Unidos (12), 80 % de los aislamientos de *E. faecium* y 6,9 % de los de *E. faecalis* reportados en 2006 y 2007 fueron resistentes a vancomicina. En Colombia, el Grupo para el Control de la Resistencia Antibiótica en Bogotá (GREBO) reportó para el 2015 las siguientes frecuencias de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina: en unidades de cuidados intensivos (UCI) 28 % para *E. faecium* y 0 % para *E. faecalis*; en pacientes hospitalizados 24,6 % y 0 %, respectivamente. Estas cifras contrastan con las reportadas para el 2014: 43,6 % de resistencia para

E. faecium y 0,3 % para *E. faecalis* en aislamientos de UCI; los respectivos porcentajes en aislamientos de pacientes hospitalizados fueron: 34,8 % y 0,6 % (13,14).

Las infecciones complicadas debidas a ERV son un reto terapéutico para el clínico, debido a que las alternativas de tratamiento están limitadas a muy pocos antibióticos como daptomicina y linezolid (15-17), a los que, incluso, ya se ha reportado resistencia (18-20). Actualmente el antibiótico más utilizado en el tratamiento de infecciones por ERV es el linezolid (21); aunque la daptomicina es una opción, la mayoría de los estudios que la recomiendan incluyen un tamaño muestral muy pequeño y, por tanto, con poder estadístico insuficiente para comparar la eficacia de estos antibióticos en el tratamiento de las infecciones por ERV (16).

El objetivo del presente estudio fue revisar sistemáticamente la literatura médica para evaluar el uso de daptomicina versus linezolid en el tratamiento de la bacteriemia por ERV.

METODOLOGÍA

Se siguieron las recomendaciones de la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses* (PRISMA) (22). Se diseñó un protocolo previo que fue registrado en la documentación interna del Grupo de Análisis de Resistencia Antibiótica de Boyacá (GRAB).

Búsqueda de literatura médica

Se hizo una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Embase, CENTRAL, ScienceDirect, LILACS, Scopus y Google Académico, para registros relevantes anteriores al 25 de julio del 2015, utilizando el siguiente esquema de búsqueda: ((*Enterococcus* OR enterococci) AND (Vancomycin resistant)) OR (Vancomycin resistant enterococci) AND ((daptomycin) AND (Linezolid)). No se hicieron filtros adicionales o restricciones de lenguaje. Además, se revisaron los estudios incluidos en tres revisiones previas, para evaluar trabajos adicionales que no se pudieron encontrar por medio de la búsqueda electrónica (23-25).

Selección de estudios

Se buscaron estudios que compararan el uso terapéutico de daptomicina versus linezolid en pacientes mayores de 18 años infectados por ERV. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) ensayos clínicos y estudios de cohorte; 2) pacientes mayores de 18 años; 3) aislamiento de ERV en hemocultivos; 4) tratamiento con daptomicina versus linezolid; 5) efecto de los dos antibióticos sobre la mortalidad. Los criterios de exclusión fueron: 1) reporte de estudios *in vitro*; 2) reportes de casos; 3) estudios de profilaxis.

Para la búsqueda, se asignaron a cada investigador, de manera aleatoria, dos bases de datos para una evaluación independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y referencia simultánea a la literatura relevante. Se evaluaron todos los registros resultantes de la búsqueda, se consignaron los títulos y resúmenes de los trabajos evaluando después la pertinencia a la luz de los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvo el texto completo de los estudios seleccionados y otro revisor verificó nuevamente el cumplimiento de dichos criterios. La evaluación de calidad de los estudios se hizo mediante la escala de Newcastle-Ottawa, la cual considera que un estudio de cohorte cuya puntuación sea menor de 5 presenta alto riesgo de sesgo (26).

La variable principal del estudio fue la mortalidad, definida como la muerte por cualquier causa en el contexto de una infección con aislamiento de ERV. Las variables secundarias fueron: curación clínica (resolución de los signos y síntomas de la infección por ERV después del tratamiento), control microbiológico (obtención de un hemocultivo negativo después de iniciado el tratamiento de la infección por ERV) y remisión a UCI. También se evaluaron los efectos adversos reportados por la administración de los dos antibióticos tales como trombocitopenia, neutropenia e insuficiencia renal, definida esta por un aumento de la creatinina basal en el contexto de la terapia para la infección por ERV.

Análisis estadístico

Se obtuvo como medida de asociación el *Odds ratio* (OR), con un intervalo de confianza del 95 %. Todos los resultados se calcularon usando el método de Mantel-Haenszel. Por la heterogeneidad de los estudios, el metanálisis se llevó a cabo mediante el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad estadística se halló teniendo en cuenta el I^2 , calculando los intervalos de confianza al 95 % de ese resultado. Según Higgins (27), se definió para este trabajo, con 15 artículos, una heterogeneidad baja si I^2 era menor de 25 %, moderada entre 26 % y 75 %, y alta cuando era mayor de 75 %. Para el análisis del sesgo de publicación se usó la prueba de Egger, considerando un alto riesgo de confusión si el resultado es significativo ($p < 0,01$) (28). El análisis se elaboró mediante los programas Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Dinamarca) y STATA 12.

RESULTADOS

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda produjo un total de 1307 registros, de los cuales se seleccionaron los 15 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron al inicio 1253 registros, ya que ni el título ni el resumen cumplían dichos criterios. Al evaluar por segunda vez los 54 estudios restantes, se descartaron 26 porque no incluían comparaciones entre daptomicina y linezolid y solo mencionaban el uso de estos agentes sin compararlos con el resultado principal de mortalidad. De los veintiocho artículos revisados en texto completo solo se seleccionaron 15 por incluir la variable principal y mencionar alguna de las variables secundarias, los demás se descartaron por no presentar estos datos y algunos por tener información de otros medicamentos en la comparación de los grupos de estudio (figura 1). Todos los estudios incluidos fueron de cohorte retrospectivos, ya que no se encontró ningún ensayo clínico.

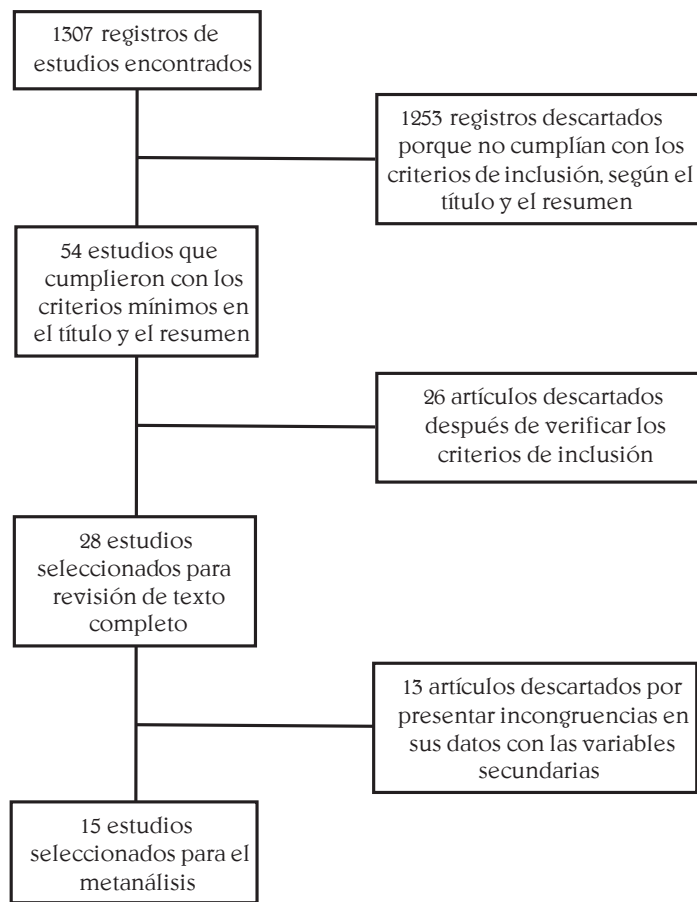


Figura 1. Flujograma de la búsqueda sistemática y el proceso de selección de estudios

La revisión incluyó en total 2006 pacientes, con un promedio por estudio de 63,6 tratados con daptomicina y 69,3 que recibieron linezolid. En el caso de la daptomicina, el estudio de Chou (30) fue el de menor número, con 16 pacientes, y el de Britt (31) el de mayor, con 319. Para el brazo del linezolid, el trabajo de Marion (29) fue el de menor número con 10 pacientes y el de Britt (31) el de mayor, con 325. Siete estudios relacionaron la mortalidad a los 30 días de la

intervención, mientras que los demás no especificaron el tiempo (tabla 1).

La dosis promedio de daptomicina usada en los estudios fue de 6 mg/kg, pero en seis de ellos no se consignó dicha información. Para el caso del linezolid la dosis general fue de 600 mg cada 12 horas. Para ambos antibióticos la media del tiempo de tratamiento fue de 11 a 15 días (tabla 2).

Tabla 1. Descripción de los estudios, especificando temporalidad, tipo de estudio, número de pacientes y criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta

Características	Estudio (referencia)				
	McKinnel 2011 (32)	Patel 2014 (33)	Twilla 2014 (34)	Kraft 2011 (35)	Lu 2012 (36)
Temporalidad y lugar	Enero 2005-agosto 2008. EE. UU	Octubre 2011- diciembre 2013. EE. UU.	Enero 2004-julio 2009. EE. UU.	Enero 2004-enero 2007. EE. UU.	Enero 2003-diciembre 2010. Taiwán
Tipo de estudio y número de centros	Cohorte retrospectiva. Único	Cohorte retrospectiva. Multicéntrico	Cohorte retrospectiva. Multicéntrico	Cohorte retrospectiva. Multicéntrico	Cohorte retrospectiva. Único
Número de pacientes	86/104	32/33	63/138	43/29	58/128
Criterios de inclusión	Todos los pacientes con criterios de bacteriemia por ERV	Pacientes mayores de 18 años admitidos al servicio de Oncología, con cultivos positivos para ERV que recibieran durante, al menos, 48 horas linezolid o daptomicina como tratamiento primario	Pacientes mayores de 18 años, con uno o más hemocultivos para ERV y que recibieron linezolid o daptomicina por 5 o más días	Pacientes mayores de 18 años admitidos al servicio de Hematología. Cultivo positivo para ERV y tratamiento al menos durante 48 horas con linezolid o daptomicina	Cultivo positivo para ERV
Criterios de exclusión	No reportados	Pacientes menores de 18 años. Embarazo	Pacientes con tratamiento simultáneo con más de un agente frente a ERV	No reportados	No reportados

Características	Estudio (referencia)				
	Britt 2015 (31)	Crank 2010 (37)	Marion 2008 (29)	Mave 2009 (38)	Barbour 2013 (39)
Temporalidad y lugar	Enero 2004-enero 2013. EE. UU.	Septiembre 2003-junio 2007. EE. UU.	Junio 2005-julio 2007. EE. UU.	Septiembre 2003-diciembre 2007. EE. UU.	Junio 2005-junio 2011. EE. UU.
Tipo de estudio y número de centros	Cohorte retrospectiva. Único	Cohorte retrospectiva. Multicéntrico	Cohorte retrospectiva. Único	Cohorte retrospectiva. Multicéntrico	Cohorte retrospectiva. Único
Número de pacientes	319/325	67/34	21/10	30/68	58/23
Criterios de inclusión	Todos los pacientes con al menos un hemocultivo positivo para ERV	Dos o más hemocultivos positivos para ERV o un hemocultivo positivo en el contexto clínico de septicemia	Pacientes neutropénicos y febriles	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de bacteriemia por ERV y tratados con daptomicina o linezolid	Pacientes oncológicos con neutropenia. Hemocultivo positivo para ERV. Tratamiento con daptomicina o linezolid. Más de 48 horas de tratamiento contra ERV antes del fallecimiento
Criterios de exclusión	Tratamiento con otro agente, tratamiento combinado daptomicina y linezolid, tratamiento con daptomicina o linezolid durante menos de 48 horas	Pacientes menores de 18 años o con bacteriemia polimicrobiana	No reportados	No reportados	Tratamiento contra ERV 24 horas antes de la bacteriemia. Coadministración de dos o más tratamientos contra ERV en las primeras 48 horas Interrupción del tratamiento. Registro médico incompleto

Tabla 1. Descripción de los estudios, especificando temporalidad, tipo de estudio, número de pacientes y criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta (continuación)

Características	Estudio (referencia)				
	Bio 2011 (40)	Chou 2012 (30)	El-Lababidi 2007(41)	Hayakawa 2014 (42)	Dubrovskaya 2013 (43)
Temporalidad y lugar	Enero 2004-marzo 2008. EE. UU.	Enero 2005-diciembre 2010. Taiwán	Enero 2000-diciembre 2006. No reportado	Enero 2008-octubre 2010. EE. UU.	Enero 2005-diciembre 2007. EE. UU.
Tipo de estudio y número de centros	Cohorte retrospectiva. Único	Cohorte retrospectiva. Único	Cohorte retrospectiva. No reportado	Cohorte retrospectiva. Multicéntrico	Cohorte retrospectiva. Único
Número de pacientes	37/47	16/31	28/28	56/112	40/40
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años que recibieron linezolid o daptomicina para el tratamiento contra ERV	Pacientes de 18 años o mayores con al menos un hemocultivo positivo para ERV	No reportados	Pacientes con hemocultivo positivo para ERV	No reportados
Criterios de exclusión	No se hicieron hemocultivos de seguimiento, los hemocultivos se negativizaron antes de iniciar la daptomicina o el linezolid, Recibieron tratamiento con otro antibiótico contra ERV; recibieron daptomicina o linezolid durante menos de 3 días	No reportados	No reportados	Pacientes que no recibieron terapia efectiva durante más de 24 horas, o que recibieron menos de 6 mg/kg de daptomicina	No reportados

Tabla 2. Resumen de la dosificación, tiempo de tratamiento y efectos adversos con la administración de daptomicina y linezolid

Estudio	Daptomicina			Linezolid		
	Dosis mg/kg (media-rango)	Duración días (media-rango)	Efectos adversos	Dosis mg/12 horas (media-rango)	Duración días (media-rango)	Efectos adversos
McKinnel 2011 (32)	No reportada	11 (3-47)	No reportados	No reportada	11 (3-47)	No reportados
Patel 2014 (33)	6,1 (4,5-11,5)	No reportada	Trombocitopenia, falla renal	600	No reportada	Trombocitopenia, falla renal
Twilla 2014 (34)	6,1 (3,4-10,4)	No reportada	No reportados	600	No reportada	No reportados
Kraft 2011 (35)	5,5 (4,5-6)	13 (8,5-14)	Neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia renal, pruebas de función hepática por encima del límite superior	600	11,5 (7-14)	Neutropenia, trombocitopenia, insuficiencia renal, pruebas de función hepática por encima del límite superior
Lu 2012 (36)	No reportada	No reportada	No reportados	No reportada	No reportada	No reportados
Britt 2015 (31)	5,93 (5,33-6,10)	11 (5-14)	Trombocitopenia, elevación de la CPK	600	7 (4-12)	Trombocitopenia, elevación de la CPK
Crank 2010 (37)	5,5 (4-8)	No reportada	No reportados	600	No reportada	No reportados

Tabla 2. Resumen de la dosificación, tiempo de tratamiento y efectos adversos con la administración de daptomicina y linezolid (continuación)

Estudio	Daptomicina			Linezolid		
	Dosis mg/kg (media-rango)	Duración días (media-rango)	Efectos adversos	Dosis mg/12 horas (media-rango)	Duración días (media-rango)	Efectos adversos
Marion 2008 (29)	No reportada	No reportada	No reportados	No reportada	No reportada	No reportados
Mave 2009 (38)	6	14 (2-42)	Anemia, trombocitopenia, insuficiencia renal	600	14 (2-42)	Anemia, trombocitopenia, insuficiencia renal
Barbour (39)	6-8	12,5	No reportados	600	15,7	No reportados
Bio (40)	6 (3,7-8,)	13 (3-91)	Trombocitopenia, aumento de la CPK	600	11 (3-62)	Trombocitopenia, aumento de CPK
Chou (30)	No reportada	No reportada	No reportados	No reportada	No reportada	No reportados
El-Lababidi (41)	No reportada	No reportada	No reportados	No reportada	No reportada	Trombocitopenia y pancitopenia
Hayakawa (42)	6 (6-12)	No reportada	Trombocitopenia, aumento de la CPK	No reportada	No reportada	Trombocitopenia
Dubrovskaya (43)	6 (4-9)	15	No reportados	No reportada	15	Trombocitopenia

La calidad de los sesgos de los diferentes estudios, evaluada con la escala de Newcastle-Ottawa, fue homogénea. Tan solo el estudio de Marion (29) presentó una

calificación inferior a 5, que representa alta posibilidad de sesgo. Los demás estudios tuvieron en promedio entre 6 y 7, lo que representa adecuada calidad (tabla 3).

Tabla 3. Análisis de sesgos de los estudios evaluados con la valoración de la escala de Newcastle-Ottawa

Estudio	Selección			Comparación		Resultados		Puntaje
	Representatividad de la cohorte de expuestos	Selección de la cohorte de no expuestos	Conocimiento de la exposición	Comparabilidad de las cohortes en la base del diseño o el análisis	Conocimiento de la exposición	¿Fue el seguimiento suficientemente largo para que sucediera el resultado?	Idoneidad del seguimiento de las cohortes	
McKinnel 2011	*	-	*	*	*	*	*	6
Patel 2014	*	-	*	*	*	*	*	6
Twilla 2012	*	-	*	*	*	*	*	6
Kraft 2011	*	*	*	**	-	*	*	7
Lu 2012	*	*	*	*	-	-	*	5
Britt 2015	*	*	*	**	*	*	*	8
Crank 2010	*	*	*	**	*	-	*	7
Marion 2008	-	*	*	*	*	-	-	4
Mave 2009	*	*	*	**	*	*	*	8
Barbour 2013	*	-	*	*	*	*	*	6
Bio 2011	*	-	*	*	*	*	*	6
Chou 2012	*	-	*	*	*	*	*	6
El-lababidi 2007	*	-	*	*	*	*	*	6
Hayakawa 2014	*	*	*	**	*	-	*	7
Dubrovskaya 2008	*	*	*	*	-	-	-	4

METANÁLISIS

Mortalidad

Frente al resultado principal de la mortalidad relacionada con infección por ERV, no se encontró en los

15 estudios evaluados evidencia de que alguno de los tratamientos aumentara el riesgo (OR: 1,28; IC95 %: 0,92-1,8; $I^2 = 57\%$; $p < 0,01$); sin embargo, dichos estudios presentan heterogeneidad y riesgo de sesgo de publicación moderados (prueba de Egger $p = 0,112$) (figuras 2 y 3).

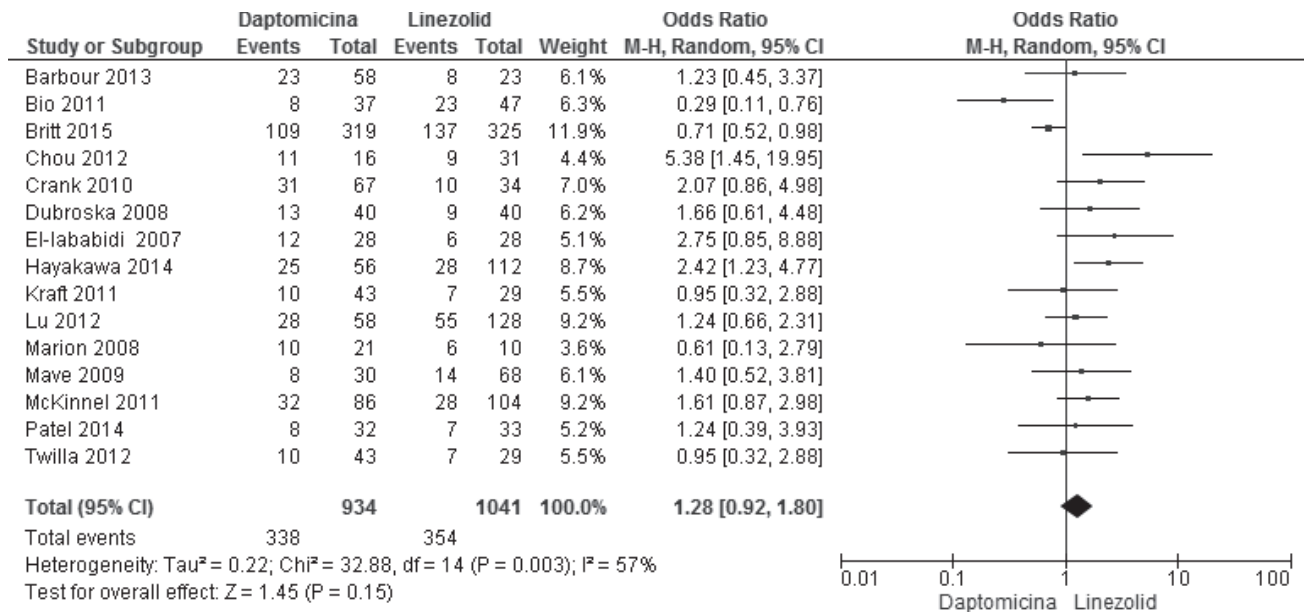


Figura 2. Forest plot (método de Mantel-Hanzel) del análisis de la mortalidad

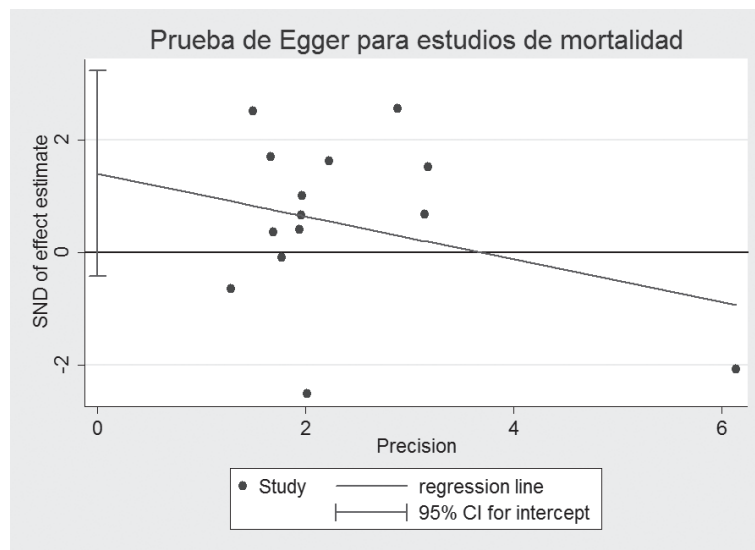


Figura 3. Regresión logística de la prueba de Egger en relación al sesgo de publicación

Mortalidad a 30 días

Se hizo un análisis por subgrupo teniendo en cuenta los estudios que especificaron el término de mortalidad a los 30 días asociado al cuadro de infección por ERV. Se incluyeron los siete estudios

(30-32,34,35,39,40) que cumplían con dicha especificación; sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos de estudio (OR: 1,16; IC95 %: 0,79-1,71; $I^2 = 47\%$; $p = 0,08$). La heterogeneidad de esta comparación fue moderada (figura 4).

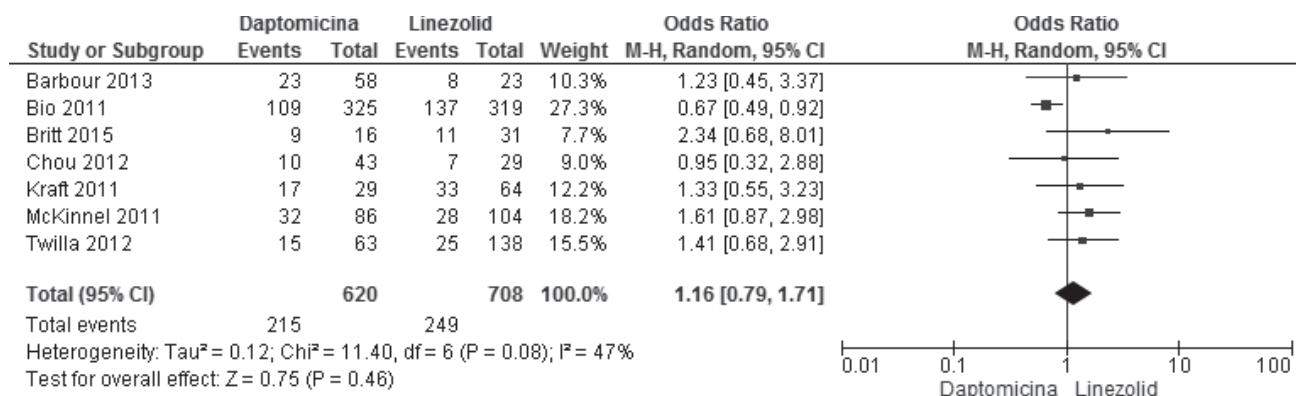


Figura 4. Forest plot (método de Mantel-Hanzel) del análisis por subgrupo de la mortalidad a 30 días descrita en los estudios

Curación clínica

Solo en seis estudios (31,32,34,39-41) se informó la curación clínica; en ellos no se observaron diferencias según el uso de daptomicina o linezolid (OR: 0,84; IC95 %: 0,54-1,32; $I^2 = 57\%$; $p = 0,04$), aunque hay una moderada heterogeneidad entre los estudios.

Control microbiológico

Nueve estudios (29,31-34,38,40,41,43), con baja heterogeneidad, informaron la variable de control microbiológico, y evidenciaron que la administración de daptomicina tiene un mayor efecto en la negativización de los hemocultivos comparada con la de linezolid (OR: 0,64; IC95 %: 0,45-0,92; $I^2 = 0\%$; $p = 0,84$) (figura 5).

Remisión a UCI

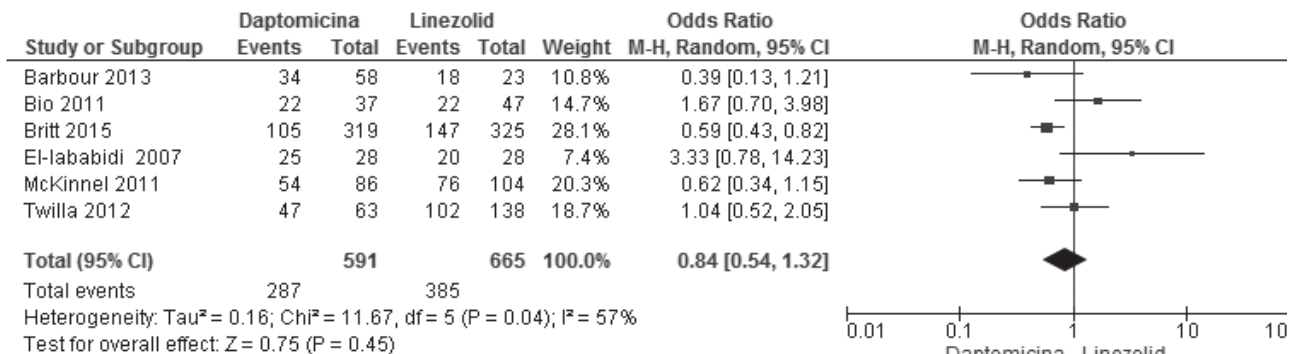
Se incluyeron ocho estudios (31-33,35,37,38,40,42), con heterogeneidad moderada, que describieron esta variable, y se encontró que no hubo un valor significativo

de riesgo de remisión a UCI entre los tratamientos con daptomicina o linezolid (OR: 0,95; IC95 %: 0,76-1,21; $I^2 = 74\%$; $p < 0,001$) (figura 6).

Efectos adversos

Entre los efectos adversos que se tuvieron en cuenta se encuentran el desarrollo de enfermedad renal asociada a la administración de los dos antibióticos, trombocitopenia y neutropenia. Cinco estudios (31,33,35,38,40), de baja heterogeneidad, hallaron como efecto adverso la enfermedad renal, sin diferencia del riesgo entre los dos tratamientos (OR: 1,3; IC95 %: 0,61-2,77; $I^2 = 0\%$; $p = 0,79$). Entre los efectos hematológicos, se halló trombocitopenia en cinco estudios con heterogeneidad moderada (31,38,40-42), evidenciando que no hay diferencia entre los tratamientos en cuanto a la presentación de este efecto adverso (OR: 1,7; IC95 %: 0,78-3,7; $I^2 = 45\%$; $p = 0,12$). La neutropenia se evaluó en dos estudios (32,33), con alta heterogeneidad, en los que tampoco se identificó una asociación de este evento con el uso de daptomicina (OR: 0,52; IC95 %: 0,08-3,34; $I^2 = 88\%$; $p < 0,01$) (figura 7).

A) Cura clínica



B) Cura microbiológica

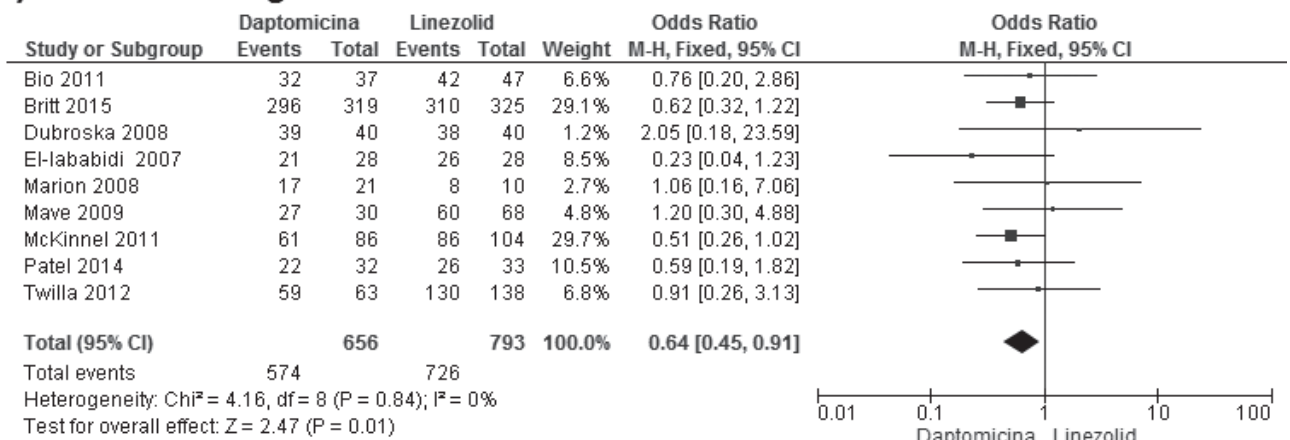


Figura 5. Forest plot (método de Mantel-Hanzel). A) Estudios que informaron curación clínica. B) Estudios que informaron curación microbiológica

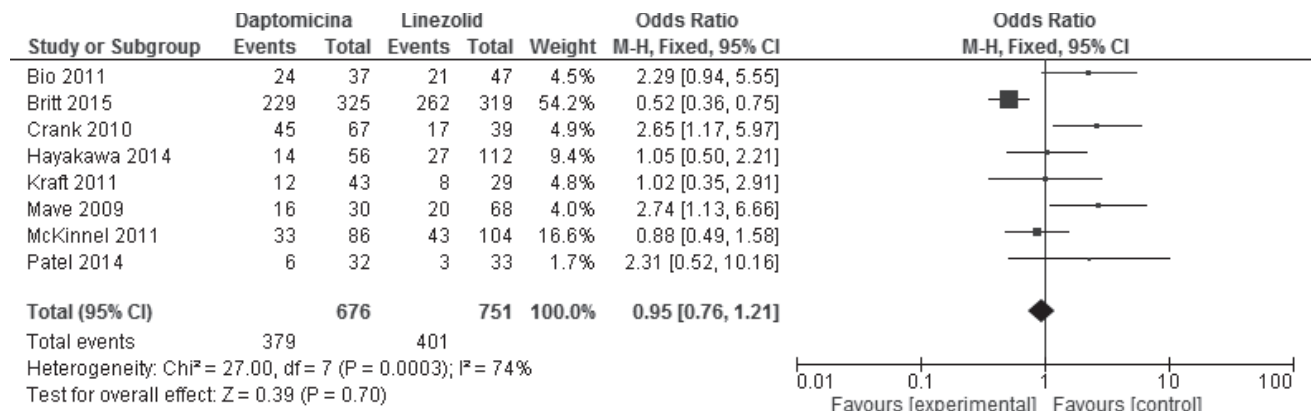
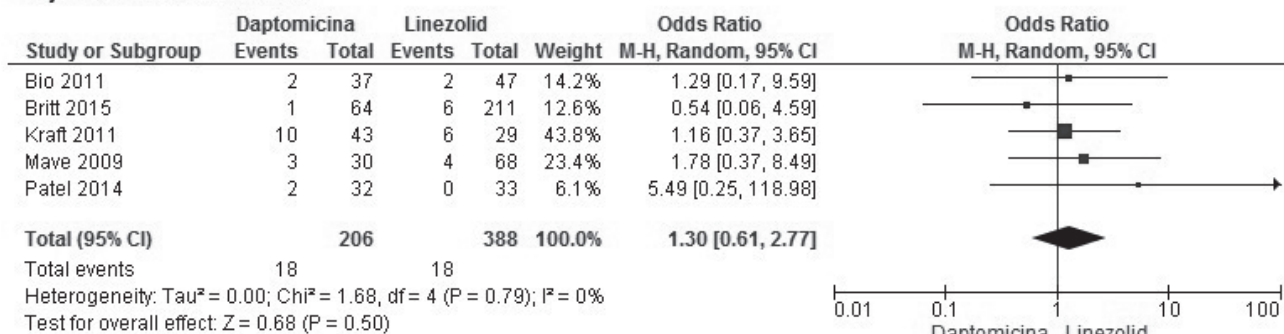
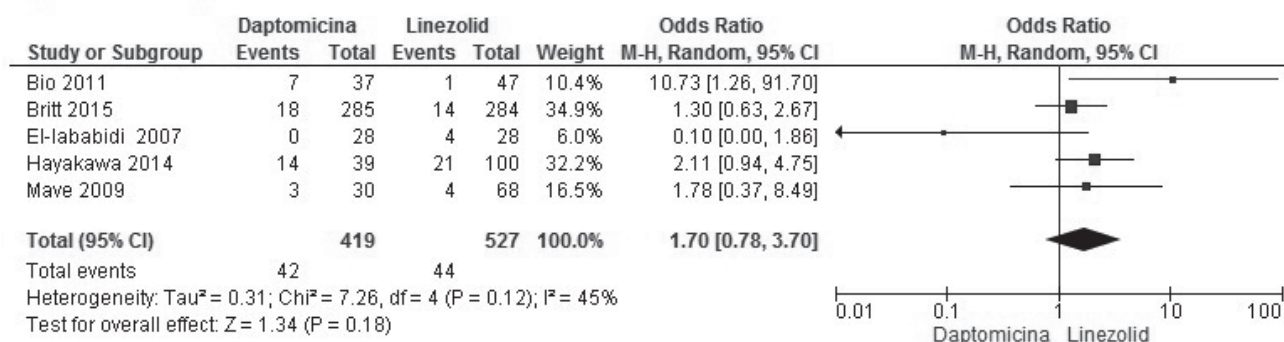


Figura 6. Forest plot (método de Mantel-Hanzel) sobre pacientes que tuvieron que ser remitidos a UCI

A) Insuficiencia Renal



B) Trombocitopenia



C) Neutropenia

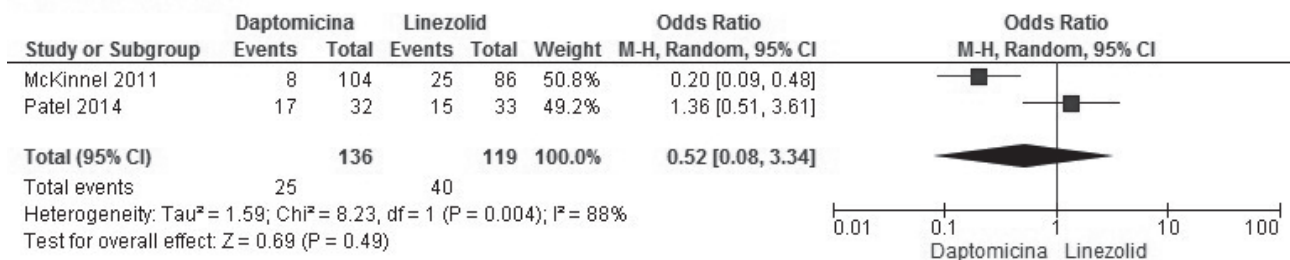


Figura 7. Forest plot (método de Mantel-Hanzel). A) Pacientes que desarrollaron insuficiencia renal. B) Pacientes que desarrollaron trombocitopenia. C) Pacientes con neutropenia

DISCUSIÓN

En este estudio comparamos el tratamiento de pacientes adultos con bacteriemia por ERV con daptomicina versus linezolid, con base en criterios de curación, gravedad, efectos adversos y mortalidad. No se encontraron diferencias significativas; sin

embargo, con la daptomicina se logró mayor negativización de los hemocultivos en comparación con el linezolid. Previo a nuestro estudio, se han hecho diferentes metanálisis evaluando variables similares, que incluyen algunos de los ensayos revisados en el presente artículo: Whang y colaboradores en 2013 (25), Balli y colaboradores en 2014 (23) y Chuang en

2014 (24). La presente revisión incluye algunos estudios más recientes como el de Britt (31), publicado en el 2015, que hasta ahora es el trabajo con mayor peso estadístico debido al tamaño de la muestra, variando algunas conclusiones con respecto a análisis previos.

Se observa que ninguno de los tratamientos se relaciona con un aumento del riesgo de mortalidad a 30 días. Balli y colaboradores (23) compararon dos estudios y refirieron una relación significativa; sin embargo, Whang y colaboradores (25) evaluaron tres estudios en los que, al igual que en nuestra revisión, no encontraron relación entre la administración del antibiótico y la mortalidad a 30 días. Por otra parte, en cuanto a la mortalidad sin el análisis en subgrupo, tampoco hay una relación con este desenlace (23-25). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos antibióticos frente a la curación clínica. La daptomicina fue ventajosa frente al linezolid para la curación microbiológica, a diferencia de lo hallado en los estudios de Balli, Chuang y Whang, quienes no obtuvieron un valor significativo para esta variable (23-25).

En cuanto a la evolución clínica de los pacientes se concluye que no hay diferencia entre los dos antibióticos en la necesidad de remisión a UCI, pero la alta heterogeneidad de los estudios no hace del todo confiable este resultado.

Al comparar los efectos adversos secundarios de los medicamentos, se encontró que no existe asociación con insuficiencia renal, trombocitopenia y neutropenia, lo que coincide con los resultados de Chuang, ya que ni la enfermedad renal ni la trombocitopenia representaron riesgos significativos en ninguno de los grupos (24).

Este trabajo tiene algunas limitaciones propias de los estudios retrospectivos como son los sesgos de información y selección, con el sesgo adicional de publicación de los metanálisis. Las diferencias entre los resultados de los distintos estudios pueden estar influenciadas por el tipo de pacientes, ya que algunas investigaciones incluyeron pacientes de mayor gravedad como oncológicos o neutropénicos, y por tanto, con mayor tasa de mortalidad. Además, la administración de daptomicina no se hizo de manera aleatoria, sino que se administró a mayor número de pacientes

que presentaban más comorbilidades, mayor edad o condiciones de peor pronóstico (21,29,35). Por otra parte, algunos de los trabajos incluidos consistieron en resúmenes de ponencias en la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por la sigla en inglés) a los que les faltaba algún dato (29,41,43). Además, la alta heterogeneidad de los estudios para los resultados de mortalidad a 30 días, curación clínica y remisión a UCI, implica interpretar los resultados con cierta cautela.

CONCLUSIÓN

Del presente metanálisis se concluye que en pacientes con infección por ERV no hay diferencia en cuanto a la mortalidad entre los tratamientos con daptomicina y linezolid. La gravedad de los pacientes, evaluada con base en el ingreso a UCI, tampoco estuvo relacionada con la administración de un tratamiento antibiótico en particular, ni hubo diferencias en los efectos adversos. Sin embargo, la curación microbiológica fue más rápida en el grupo que recibió daptomicina. Todos estos datos se deben sopesar con precaución dadas las condiciones de heterogeneidad descritas anteriormente. El equipo investigador recomienda hacer estudios comparativos de costo-efectividad entre estos dos antibióticos para determinar el tratamiento de elección en casos futuros.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medell M, Hart M, Batista ML. Sensibilidad antimicrobiana in vitro en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados. *Biomedica*. 2014 Apr;34 Suppl 1:50-7. DOI 10.7705/biomedica.v34i0.2122.
2. Frenkel JK, Armstrong D. Immunocompromise-dependent infection rather than opportunistic infection. *Int J Infect Dis*. 2001;5(3):175-6. DOI 10.1016/S1201-9712(01)90097-9.
3. Ranotkar S, Kumar P, Zutshi S, Prashanth KS, Bezbaruah B, Anand J, et al. Vancomycin-resistant enterococci:

- Troublemaker of the 21st century. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014 Dec;2(4):205-12. DOI 10.1016/j.jgar.2014.04.002.
4. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988 Jan;331(8575-6):57-8. DOI 10.1016/S0140-6736(88)91037-9.
 5. Diaz Granados CA, Zimmer SM, Mitchel K, Jernigan JA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):327-33. DOI 10.1086/430909.
 6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 5.0, valid from 2015-01-01 [Internet]. Sweden: EUCAST; 2015 [cited 2015 Jun 22]. Available from: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=561c2fde5dbbbd633f8b4592&assetKey=AS%3A283855509573633%401444687835770>
 7. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement [Internet]. Wayne, Pensilvania: CLSI; 2015 [cited 2015 Jun 19]. Available from: http://shop.clsi.org/site/Sample_pdf/M100S25_sample.pdf
 8. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin-resistant enterococci. *Crit Care Clin*. 2013 Oct;29(4):841-52. DOI 10.1016/j.ccc.2013.06.006.
 9. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015 Jul;8:217-30. DOI 10.2147/IDR.S54125.
 10. Zirakzadeh A, Patel R. Epidemiology and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Dec;18(6):507-12.
 11. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet*. 2013 Jul;382(9888):205. DOI 10.1016/S0140-6736(13)61219-2.
 12. Ramsey AM, Zilberberg MD. Secular trends of hospitalization with vancomycin-resistant enterococcus infection in the United States, 2000-2006. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Feb;30(2):184-6. DOI 10.1086/593956.
 13. Leal AL, Álvarez CA, Cortés JA, Ovalle MV. Boletín Informativo: Infecciones micóticas en nuestros hospitales [Internet]. Bogotá: GREBO; 2015 [consultado 2015 Jun 27]. Disponible en: http://www.grebo.org/documentos/Boletin_Grebo_2015.pdf
 14. Leal AL, Álvarez CA, Cortés JA, Ovalle MV. Boletín Informativo: Mayo 5 Día Mundial de lavado de manos dedicado a la contención de la resistencia bacteriana [Internet]. Bogotá: GREBO; 2014 [consultado 2015 Jun 27]. Disponible en: http://grebo.org/grebo_site/jgrebo/documentos/Boletin_Grebo_2014.pdf
 15. Wu J, Jiang TT, Su JR, Li L. Antimicrobial activity of linezolid combined with minocycline against vancomycin-resistant Enterococci. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Jul;126(14):2670-5.
 16. Mutters NT, Werner G, Tacconelli E, Mischnik A. [Treatment options for serious infections caused by vancomycin-resistant enterococci]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015 Jan;140(1):42-5. DOI 10.1055/s-0040-100428. German.
 17. Munita JM, Murray BE, Arias CA. Daptomycin for the treatment of bacteraemia due to vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Nov;44(5):387-95. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.002.
 18. Chen H, Wu W, Ni M, Liu Y, Zhang J, Xia F, et al. Linezolid-resistant clinical isolates of enterococci and *Staphylococcus cohnii* from a multicentre study in China: molecular epidemiology and resistance mechanisms. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Oct;42(4):317-21. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.008.
 19. O'Driscoll C, Murphy V, Doyle O, Wrenn C, Flynn A, O'Flaherty N, et al. First outbreak of linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an Irish hospital, February to September 2014. *J Hosp Infect*. 2015 Dec;91(4):367-70. DOI 10.1016/j.jhin.2015.09.006.
 20. Bourgeois-Nicolaos N, Nguyen TT, Defrance G, Massias L, Alavoine L, Lefort A, et al. The emergence of linezolid resistance among Enterococci in intestinal microbiota of treated patients is unrelated to individual pharmacokinetic characteristics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May;58(5):2681-7. DOI 10.1128/AAC.02251-13.
 21. Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 2015 Jan;49(1):69-85. DOI 10.1177/1060028014556879.
 22. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones

- sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct;135(11):507-11. DOI 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
23. Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):734-9. DOI 10.1128/AAC.01289-13.
 24. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec;14:687. DOI 10.1186/s12879-014-0687-9.
 25. Whang DW, Miller LG, Partain NM, McKinnell JA. Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Oct [consultado 2015 Jun 27];57(10):[5013-8]. Available from: <http://aac.asm.org/content/57/10/5013.full>
 26. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. [cited 2015 Jun 27]. Available from: http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle_Ottawa_Scale_Pope_Bruce.pdf
 27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep;327(7414):557-60.
 28. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep;315(7109):629-34.
 29. Marion C, Kennedy L, High K. Daptomycin or Linezolid in the Treatment of Vancomycin Resistant Enterococcal Bacteremia in Neutropenic Cancer Patients. In: 46th Annual Meeting. Washington, DC: Idsa; 2008.
 30. Chou CH, Lee NY, Lee HC, Chang CM, Lee CC, Ko WC. Emergence of vancomycin-resistant *Enterococcus* bloodstream infections in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Jul 13];45(3):[221-7]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118211002064>
 31. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the Effectiveness and Safety of Linezolid and Daptomycin in Vancomycin-Resistant Enterococcal Bloodstream Infection: A National Cohort Study of Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep [cited 2015 Jul 12];61(6):[871-8]. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/61/6/871.full.pdf+html>
 32. McKinnell JA, Patel M, Shirley RM, Kunz DF, Moser SA, Baddley JW. Observational study of the epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteraemia treated with newer antimicrobial agents. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Jul 12];139(9):[1342-50]. Available from: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FHYG%2FHYG139_09%2FS0950268810002475a.pdf&code=e082242ac673b09c7fc0936b8a4b398c
 33. Patel K, Kabir R, Ahmad S, Allen SL. Assessing outcomes of adult oncology patients treated with linezolid versus daptomycin for bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2016 Apr [cited 2015 Jul 15];22(2):[212-8]. Available from: <http://opp.sagepub.com/content/22/2/212.full>
 34. Twilla JD, Finch CK, Usery JB, Gelfand MS, Hudson JQ, Broyles JE. Vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia: An evaluation of treatment with linezolid or daptomycin. *J Hosp Med*. 2012 Mar;7(3):243-8. DOI 10.1002/jhm.994.
 35. Kraft S, Mackler E, Schlickman P, Welch K, DePestel DD. Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer*. 2011 Dec;19(12):1969-74. DOI 10.1007/s00520-010-1038-z.
 36. Lu CL, Chuang YC, Chang HC, Chen YC, Wang JT, Chang SC. Microbiological and clinical characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia in Taiwan: implication of sequence type for prognosis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jul 14];67(9):[2243-9]. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/67/9/2243.full>
 37. Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, Rose WE, Patel GP, Ritchie DJ, Segreti J. Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. *Clin Ther* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Jul 15];32(10):[1713-9]. Available from: http://ac.e1s-cdn.com/S0149291810003176/1-s2.0-S0149291810003176-main.pdf?_tid=eaadfc1c-0e26-11e6-89c2-00000aacb35d&acdnat=1461947279_e066a25ddd7bd61028976e5e1e9d481

38. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2009 Jul [cited 2015 Jul 15];64(1):[175-80]. Available from: <http://jac.oxfordjournals.org/content/64/1/175.full>
39. Barbour S, Marion C, Kennedy L, Russell GB, High K. Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia in an Observational Cohort of Neutropenic Oncology Patients. *Infect Dis Clin Pract*. 2013 Jul;21(4):240-6. DOI 10.1097/IPC.0b013e31827ce847.
40. Bio LL, Perez ME, MacDougall C, Gallagher JC. Comparison of Linezolid and Daptomycin in the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia. *Infect Dis Clin Pract*. 2011 Sep;19(5):343-7. DOI 10.1097/IPC.0b013e31822b7f6e.
41. El-Lababidi R. Daptomycin and Linezolid in the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia: A Retrospective Analysis of Treatment Outcomes. In: 45th Annual Meeting. Washington, DC: Idsa; 2007.
42. Hayakawa K, Martin ET, Gudur UM, Marchaim D, Dalle D, Alshabani K, et al. Impact of different antimicrobial therapies on clinical and fiscal outcomes of patients with bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3968-75. DOI 10.1128/AAC.02943-14.
43. Dubrovskaya Y, Kubin C, Furuya E. Daptomycin (D) compared to linezolid (L) for primary treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia (VREB). In: 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: Idsa; 2008. p. 539.

