



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y
TRATAMIENTO DE LAS BACTERIEMIAS
PRODUCIDAS POR *Enterococcus faecium***

Daniel Echeverría Esnal

Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

DIRECTORES DE LA TESIS

Dr. Santiago Grau Cerrato

Dra. Maria Luisa Sorli Redo

Dr. Juan Pablo Horcajada Gallego

TUTOR ACADÉMICO DE LA TESIS

Dr. Juan Pedro Botet-Montoya

Programa de doctorado en Medicina, Departamento de
Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Dedicado a

Clara,

Aita, Ama y Migwhi y a toda mi familia

a José Luis, Rosa y Berta

y por supuesto a Santi

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a mis padres, Aita y Ama, todo lo que me han enseñado y aportado, sin lo cual hubiera sido absolutamente imposible que estuviera aquí. Estoy muy orgulloso de vosotros. Migwhi, a ti también agradecerte todo el viaje que hemos hecho juntos hasta aquí y todo lo que nos queda!

Clara ..., qué puedo decir. Lo eres todo para mí, la mujer de mi vida, soy muy feliz a tu lado. Muchas gracias por tu ayuda en todo. José Luis, Rosa y Berta, gracias por toda vuestra ayuda!

Santi, te estaré eternamente agradecido por todo lo que me has enseñado, por la pasión que pones en todo lo que haces y por haberme permitido la oportunidad de estar donde estoy, sinceramente, gracias.

A Juan Pablo y Luisa, muchas gracias por todo vuestro apoyo y ayuda fundamental tanto en la tesis como en el día a día en el hospital.

A Esther Salas y Olivia Ferrández, por todas las oportunidades y todo lo que me habéis enseñado.

Agradecer a todo el servicio de Farmacia del Hospital del Mar toda su implicación y toda la ayuda y formación que me han brindado en todos estos años.

Abreviaturas

ABC:	Área bajo la curva.
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
ARN:	Ácido ribonucleico.
ATP:	Adenosina trifosfato.
CFR:	Del inglés chloramphenicol-florfenicol resistance.
CPK:	Del inglés creatine phosphokinase.
CLSI:	Del inglés Clinical & Laboratory Standards Institute.
C_{max}:	Concentración máxima.
C_{min}:	Concentración mínima.
CMI:	Concentración mínima inhibitoria.
COVID-19:	Del inglés coronavirus disease 19.
EfRASV:	<i>Enterococcus faecium</i> resistente a ampicilina y sensible a vancomicina.
EI:	Evidencia insuficiente.
ENVIN:	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva.
EPINE:	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España.

EUCAST:	Del inglés European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
HR:	Del inglés hazard ratio.
IC:	intervalo de confianza.
OptrA:	Del inglés oxazolidinone-fenicol transferable resistance.
OR:	Del inglés odds ratio.
PBP:	Del inglés penicillin binding protein.
PK:	Farmacocinética.
PD:	Farmacodinámica.
PoxtA:	Del inglés phenicol oxazolidinone and tetracycline.
REGIII:	Del inglés regenerating gene family protein III.
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina.
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos.
UFC:	Unidades formadoras de colonias.

Índice

Resumen	15
Abstract.....	17
1 INTRODUCCIÓN	21
1.1 Enterococcus faecium.....	21
1.1.1 Microbiología	21
1.1.2 Colonización del tracto gastrointestinal e invasión ..	24
1.2 Resistencias antimicrobianas.....	25
1.2.1 Betalactámicos	28
1.2.2 Aminoglucósidos.....	29
1.2.3 Glucopéptidos.....	30
1.2.4 Lipoglucopeptidos (dalbavancina, oritavancina).....	32
1.2.5 Daptomicina.....	33
1.2.6 Oxazolidinonas (linezolid y tedizolid).....	34
1.2.7 Tetraciclinas.....	35
1.2.8 Fluoroquinolonas	36
1.2.9 Trimetoprima/sulfametoxazol	36
1.3 Bacteriemia por E. faecium	36
1.3.1 Epidemiología	36
1.3.2 Factores de riesgo	38
1.3.3 Mortalidad	39
1.4 Tratamiento de las bacteriemias por EfRASV	41
1.4.1 Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina)	44
1.4.2 Oxazolidinonas (linezolid y tedizolid).....	46
1.4.3 Daptomicina.....	48
1.4.4 Tigeciclina.....	50
1.4.5 Lipoglucopeptidos (dalbavancina, oritavancina).....	51
2 HIPÓTESIS.....	57

3	OBJETIVOS.....	61
3.1	Objetivo principal	61
3.2	Objetivos secundarios.....	61
4	COMPENDIO DE PUBLICACIONES	65
4.1	Artículo 1.....	67
4.2	Artículo 2.....	77
5	RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	95
6	RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	99
7	CONCLUSIONES	107
8	FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	111
	BIBLIOGRAFÍA.....	115

Resumen

Enterococcus faecium se trata de un microorganismo comensal con capacidad para provocar infecciones como bacteriemia. La incidencia en la bacteriemia por este microorganismo se ha incrementado durante los últimos años, presentando una elevada mortalidad. Sin embargo, a pesar de estos datos no existe evidencia suficiente que avale la elección del tratamiento más apropiado.

El objetivo principal de esta tesis, elaborada por compendio de publicaciones, consiste en estudiar la efectividad y seguridad de los diferentes tratamientos antibióticos disponibles (vancomicina, linezolid y daptomicina) en el tratamiento de la bacteriemia por *E. faecium* sensible a la vancomicina.

En el primer trabajo se observó que linezolid podría ser una alternativa efectiva y segura a vancomicina en el tratamiento de esta entidad.

En el segundo trabajo daptomicina presentó un mayor riesgo de fracaso terapéutico en comparación con vancomicina, por lo que debería ser utilizado con precaución y una estricta monitorización.

Finalmente, son necesarios ensayos clínicos que confirmen lo observado en estos estudios observacionales. Hasta disponer de esa evidencia, linezolid podría considerarse una alternativa a vancomicina, mientras que daptomicina debería ser utilizado como fármaco de segunda línea.

Abstract

Enterococcus faecium is a commensal microorganism with the ability to cause infections as bacteraemia. The incidence in the bacteraemia of this microorganism has increased in recent years, showing a high mortality. Despite these data, there is a lack of evidence to support the choice of the most appropriate treatment.

The main objective of this thesis, presented as a compendium of publications, is to study the effectiveness and safety of the different antibiotic treatments (vancomycin, linezolid and daptomycin) in the treatment of the bacteraemia caused by vancomycin susceptible *E. faecium*.

In the first study, linezolid appeared as an effective and safe alternative to vancomycin.

In the second, daptomycin presented a higher risk of therapeutic failure compared to vancomycin, so it should be used with caution and strict monitoring.

Finally, randomised clinical trials are necessary to confirm what has been observed in these observational studies. Until this evidence is available, linezolid could be considered an alternative to vancomycin, while daptomycin should be used as a second-line therapy.



Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 *Enterococcus faecium*

El término enterococo proviene del griego *Enteron* y *coccus* (1). En los últimos años, este microorganismo se ha erigido como uno de los que presentan una mayor incidencia de infecciones en el medio hospitalario (2). Su extraordinaria capacidad de adaptación a ambientes hostiles, su resistencia antibiótica tanto intrínseca como adquirida y su genoma maleable han contribuido a la conversión de una bacteria considerada de segunda línea a un problema clínico de primer nivel (2). Estas características, unidas a la dificultad de su tratamiento, han hecho que este microorganismo haya sido incluido dentro del grupo ESKAPE (*E. faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), mientras que aquellas cepas resistentes a vancomicina están incluidas en el grupo 2 de la lista prioritaria de la Organización Mundial de la Salud (3–5).

1.1.1 Microbiología

Los enterococos son microorganismos Gram-positivos oxidasa y catalasa negativos, muy versátiles y que pertenecen al filo *Firmicutes* (2,6,7). El género *Enterococcus* spp. presenta una gran capacidad para sobrevivir en medios hostiles, incluyendo alto contenido en NaCl (6,5%), fluctuaciones de temperatura (10-45°C), presencia de sales biliares y un amplio rango de pH (4,5-10)(2,6,7). Pueden sobrevivir a temperaturas de hasta 80°C y presentan una tolerancia variable a concentraciones subclínicas de alcohol y clorhexidina (7). A pesar de ser inicialmente considerados como

microorganismos comensales, tienen la capacidad de ocasionar infecciones en el ser humano (6).

Estas bacterias fueron inicialmente clasificadas dentro del grupo D del género *Streptococcus*, debido a sus similitudes tanto morfológicas como bioquímicas (6). Actualmente, existen 59 especies de *Enterococcus* validadas (Tabla 1)(1).

Tabla 1. Resumen de todas las especies de enterococos identificadas (1).

<i>E. alcenidis</i>	<i>E. durans</i>	<i>E. nangangensis</i>	<i>E. termitis</i>
<i>E. aquimarinus</i>	<i>E. eurekaensis</i>	<i>E. olivae</i>	<i>E. thailandicus</i>
<i>E. asini</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. pallens</i>	<i>E. ureasiticus</i>
<i>E. avium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. phoeniculicola</i>	<i>E. ureilyticus</i>
<i>E. bulliens</i>	<i>E. florum</i>	<i>E. pingfangensis</i>	<i>E. viikkiensis</i>
<i>E. caccae</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. plantarum</i>	<i>E. villorum</i>
<i>E. camelliae</i>	<i>E. gilvus</i>	<i>E. pseudoavium</i>	<i>E. wangshanyuanii</i>
<i>E. canintestini</i>	<i>E. haemoperoxidus</i>	<i>E. quebecensis</i>	<i>E. xiangfangensis</i>
<i>E. canis</i>	<i>E. hermanniensis</i>	<i>E. raffinosus</i>	
<i>E. casseliflavus</i>	<i>E. hiraе</i>	<i>E. ratti</i>	
<i>E. cecorum</i>	<i>E. hulanensis</i>	<i>E. rivorum</i>	
<i>E. columbae</i>	<i>E. italicus</i>	<i>E. rotai</i>	
<i>E. crotali</i>	<i>E. lactis</i>	<i>E. saccharolyticus</i>	
<i>E. devriesei</i>	<i>E. lemanii</i>	<i>E. saigonensis</i>	
<i>E. diestrammenae</i>	<i>E. malodoratus</i>	<i>E. silesiacus</i>	
<i>E. dispar</i>	<i>E. moraviensis</i>	<i>E. songbeiensis</i>	
<i>E. dongliensis</i>	<i>E. mundtii</i>	<i>E. sulfureus</i>	

En el género *Enterococcus* existen dos especies que son predominantes: *E. faecalis* y *E. faecium* (6). A diferencia de otros enterococos, estos dos han sido capaces de sobrevivir en el medio hospitalario (8).

Dentro de *E. faecium*, se distinguen dos tipos de poblaciones: “linaje A” y “linaje B” (8). Inicialmente dentro del linaje B se agrupaban la

mayoría de aislamientos comunitarios que actúan como cepas comensales, mientras que los aislamientos nosocomiales con potencial patogénico se agrupaban dentro de linaje A (7–9). El linaje A se divide a su vez en dos subpoblaciones: A1 (cepas aisladas en humanos, sobre todo en hospitales) y A2 (cepas aisladas en animales y en el ambiente extrahospitalario)(6).

Los *E. faecium* pertenecientes a A1 presentan diferencias notables respecto a A2 y B, ya que presentan un mayor tamaño del cromosoma, número de factores de virulencia y genes de resistencia antibiótica (3,8).

Los principales factores de virulencia incluyen la adhesión de los factores a las superficies (*Acm*, *Scm*, *EcbA* y *Fms15*), la secreción de factores de virulencia (hemolisina-citolisinas, gelatinasas o hialuronidasas) y los sistemas de fosfotransferasa (8). Estos factores facilitan la adhesión, una mayor carga bacteriana durante la colonización, la producción de biofilm y la patogénesis (3). En cuanto a la resistencia antibiótica, las A1 presentan una mayor resistencia a ampicilina (10).

Por todos estos motivos, A1 es predominante en el hospital y la responsable del incremento y expansión de las infecciones por *E. faecium* en el mundo (8). En España, el perfil más habitual es el de *E. faecium* resistente a ampicilina y sensible a vancomicina (EfRASV).

1.1.2 Colonización del tracto gastrointestinal e invasión

Los enterococos colonizan el tracto gastrointestinal, la cavidad oral y el tracto genital (11). En el tracto gastrointestinal de los seres humanos suponen aproximadamente el 1% de la microbiota (10^6 - 10^7 unidades formadoras de colonias o UFC/g de heces)(3), siendo la mayor parte *E. faecalis* (10^5 - 10^7 UFC/g de heces), seguido de *E. faecium* (10^4 - 10^5 UFC/g de heces)(11).

E. faecium presenta la capacidad de resistir los mecanismos de defensa presentes en el tracto gastrointestinal y, en determinadas condiciones, provocar la infección (12).

En situación de homeostasis, los enterococos se encuentran en equilibrio con el resto de las bacterias que forman la microbiota intestinal. Este equilibrio se basa en la presencia de microorganismos anaerobios del género *Firmicutes* y *Bacteroidetes* que sobreviven gracias al metabolismo de los carbohidratos de la dieta del huésped por lo que controlan y equilibran la presencia de otra flora potencialmente patógena (12). Sin embargo, la restricción en la dieta (situación potencial en pacientes críticos u hospitalizados) hace que la microbiota utilice la capa de mucina como una fuente de carbohidratos, lo que ocasiona una disminución de la barrera de protección a ese nivel y la dilatación de las uniones adherentes (11,12). Todo ello facilita la translocación de *E. faecium* y la invasión tisular (11,12).

Además, en esta localización el sistema inmunitario está modulado por el sistema linfático intestinal, principalmente mediante la síntesis

de inmunoglobulina A secretora (11). En pacientes con alteraciones de la inmunidad, la disminución de la síntesis de esta inmunoglobulina podría también contribuir a la colonización e infección por *E. faecium* (11).

Por último, modelos animales han determinado que la presencia de lipopolisacáridos y flagelina de los microorganismos Gram-negativos estimula la producción de la regenerating gene family protein III (REGIII) y por las células de Paneth (2). Esta sustancia presenta actividad frente a los Gram-positivos regulando la presencia de éstos (2). El empleo de antibióticos como piperacilina/tazobactam, amoxicilina/clavulánico o cefalosporinas facilita la depleción de Gram-negativos y anaerobios, disminuyendo la producción de REGIII, lo que contribuye a la selección y crecimiento de los enterococos (2,7).

En definitiva, las alteraciones descritas pueden modificar la microbiota y la permeabilidad del intestino, facilitando la colonización por cepas infectivas de tipo A1 nosocomiales (2,11,13). Este sobrecrecimiento precede a la posterior translocación bacteriana, invasión de los tejidos y finalmente la infección (11,13).

1.2 Resistencias antimicrobianas

E. faecium presenta una elevada resistencia antibiótica (Tabla 2), debida a los siguientes factores (14):

- La resistencia intrínseca a numerosos antibióticos (7).
- La capacidad de adquirir y diseminar genes de resistencia antibiótica mediante elementos genéticos móviles como plásmidos o transposones (14,15). Este hecho es

probablemente debido a su ADN hipermutable, ya que hasta el 26% de su genoma puede estar compuesto por elementos recombinantes (7).

Tabla 2. Principales mecanismos de resistencia de *Enterococcus faecium*. Adaptado de Cattoir V, Giard JC. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2014;12(2):239-248 (16).

Antibióticos	Mecanismo de resistencia	Prevalencia de resistencia
Resistencia intrínseca		
Cefalosporinas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Baja afinidad a betalactámicos</i>: Hiperproducción/ mutación de PBP5 y/o presencia de PBPA(2b) • <i>Sistemas de respuesta al estrés</i>: CroRS2, IreK, IreP y MurAA 	-
Aminoglucósidos (bajo nivel)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Baja penetración intracelular</i> 	-
Tobramicina (nivel moderado)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inactivación enzimática</i>: AAC (6')-II, ANT (4')-Ia • <i>Metilación ribosomal</i>: EfmM, metiltransferasa del 16S rARN 	-
Trimetoprima/ sulfametoxazol	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Captación de folatos del ambiente</i> 	-

Antibióticos	Mecanismo de resistencia	Prevalencia de resistencia
Resistencia adquirida		
Ampicilina	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Baja afinidad a betalactámicos: Hiperproducción/mutación de PBP5</i> • <i>Hidrólisis del betalactámico: Producción de betalactamasas en infecciones de alto inóculo</i> 	85,5% (17)
Gentamicina (alto nivel)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inactivación enzimática: AAC (6')-Ie-APH (2'')-Ia</i> 	23,4% (17)
Estreptomicina (alto nivel)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reducción de la unión al lugar de acción: alteración en la proteína ribosomal S12</i> • <i>Inactivación enzimática: ANT (3'')-Ia o ANT (6')-Ia</i> 	50-60% (17)
Glucopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reducción de la unión al lugar de acción: Modificación de precursores de síntesis de peptidoglucano (vanA, vanB)</i> 	1,2% (17)
Lipoglucopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reducción de la unión al lugar de acción: Modificación de precursores de síntesis de peptidoglucano (vanA, vanZ), modificaciones en pared celular: LiaFSR</i> 	< 2% (18,19)
Daptomicina	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Repulsión y disminución de la unión del antibiótico: Modificaciones en pared celular: LiaFSR, YycFG2, YxdJK</i> • <i>Modificaciones en componentes de los fosfolípidos de la membrana: GpdD, cls</i> 	< 0,2% (16,20,21)
Oxazolidinonas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reducción de la unión al lugar de acción:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Mutación en el ribosoma 23S rARN</i> ○ <i>Metilación de rARN 23S por genes transmisibles cfr,</i> • <i>optrA y poxtA: Transportador ABC/protección ribosoma</i> 	1,8% (20)
Tetraciclinas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Reducción de la unión al lugar de acción: tet(M), tet(O) o tet(S)</i> • <i>Bombas de eflujo: tet(K) y tet(L)</i> 	30-40% (21)
Glicilciclinas (tigeciclina/eravaciclina/omadaciclina)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Combinación de mecanismos: Modificación de la subunidad ribosomal 30S por mutaciones en rpsJ + tet(M) + tet(L) y tet(M)+tet(S)</i> • <i>Presencia de tet(L) y tet(M)</i> 	0,2-0,4% (21,22)
Fluoroquinolonas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mutaciones en las subunidades A de:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Topoisomerasa IV: parC</i> ○ <i>ADN girasa: gyrA</i> • <i>Bombas de eflujo: NorA</i> 	53 - 80% (21)

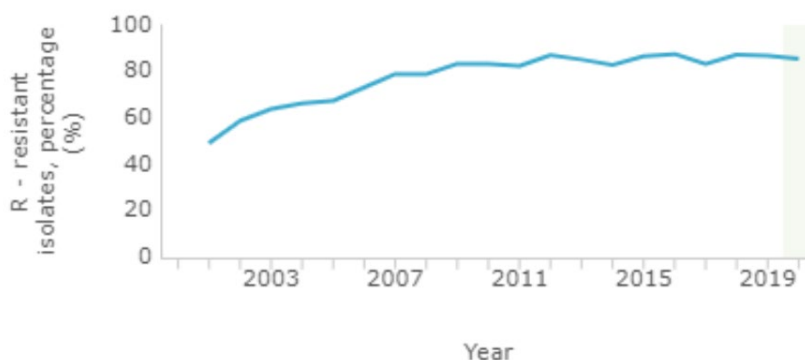
ADN: Ácido desoxirribonucleico; ARN: Ácido ribonucleico PBP: Penicillin binding protein.

A continuación, se describen las resistencias de *E. faecium* a las principales familias de antibióticos:

1.2.1 Betalactámicos

A diferencia de *E. faecalis* (2,9%), en el año 2020 hasta un 85,5% de los aislamientos de *E. faecium* en España presentaron resistencia a ampicilina (7,17). Estos datos son muy similares a los observados en el resto de Europa (75-100%)(17). En la Figura 1 se presenta la evolución de la resistencia a ampicilina de *E. faecium* en España.

Figura 1. Evolución de la resistencia a ampicilina en los aislamientos de *Enterococcus faecium* en España (2001-2020). Figura adaptada del Surveillance Atlas of Infectious Diseases, disponible en <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.



A pesar de que desde 2018 la tendencia es descendente, la evolución tras el año 2001 muestra un importante incremento del 36,3%.

El mecanismo de resistencia predominante es la modificación de las penicillin binding protein (PBP)(12,16,23). Este hecho se traduce en una disminución de la afinidad de los betalactámicos y un aumento

de la tolerancia, con una actividad bactericida mínima a pesar de concentraciones muy superiores a la CMI (6,7).

Otros mecanismos incluyen la mutación de otras PBP, la presencia de *CroRS* o *Ldt_{fm}* o la síntesis de betalactamasas tras la adquisición del gen *blaZ* (7,15,16,24,25).

1.2.2 Aminoglucósidos

E. faecium presenta una resistencia intrínseca de bajo nivel a la mayoría de los aminoglucósidos, debida a su pobre penetración intracelular (6,23). Aunque el mecanismo es incierto, el metabolismo facultativo anaerobio de los enterococos impediría el transporte de aminoglucósidos al interior de la célula, que se produce mediante un transportador dependiente de oxígeno (26). En este contexto, la combinación de antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular y los aminoglucósidos ha demostrado presentar sinergia, ya que los primeros facilitan la penetración de los aminoglucósidos al interior de la célula (7,16,23).

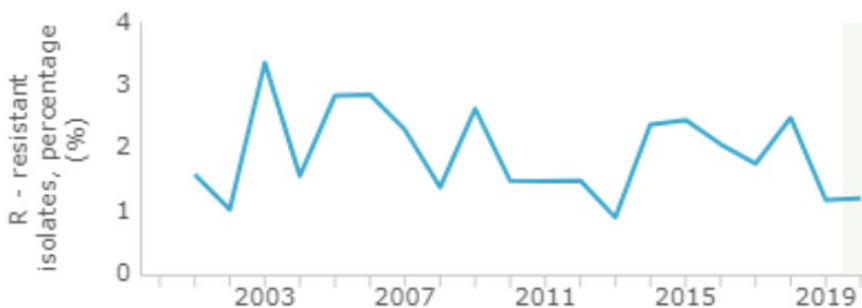
Otros mecanismos de resistencia incluyen la capacidad de inactivar los aminoglucósidos mediante adquisición y/o expresión de enzimas modificadoras como nucleotidiltransferasas (gen *ant(4')-Ia*), acetiltransferasas (gen *aac(6')-Ie*) y fosfotransferasas (genes *aph(2'')-Ic*, *aph(2'')-Ib* y *aph(2'')-Id*)(6,7,12,14,23). Dado que gentamicina y estreptomina son los más estables, han sido los más habitualmente empleados en la práctica clínica (12,16). En estos casos las CMI de gentamicina oscilan entre 4-64 mg/L y de estreptomina entre 16 y 256 mg/L (23).

La única presencia de acetiltransferasas condiciona una moderada resistencia, probablemente debido a su baja velocidad de acción enzimática (7). Sin embargo, cuando se adquieren múltiples enzimas se puede producir la resistencia de alto nivel, lo que aumenta las CMI e impide su utilización en combinación (23).

1.2.3 Glucopéptidos

A diferencia de otros países como Estados Unidos (con incidencias de hasta el 80%), en España la resistencia a vancomicina es baja (1,2% en 2020)(16,17). En la Figura 2 se expone la evolución de la resistencia a vancomicina de los aislamientos de *E. faecium* en España.

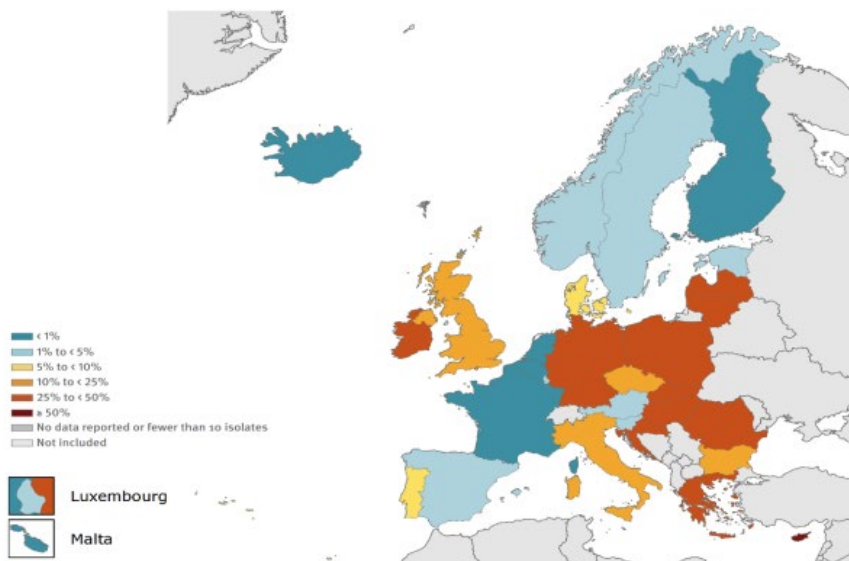
Figura 2. Evolución de la resistencia a vancomicina en los aislamientos de *Enterococcus faecium* en España (2001-2020). Figura adaptada del Surveillance Atlas of Infectious Diseases, disponible en <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.



La prevalencia es relativamente baja con una tendencia descendente.

En Europa, la prevalencia de resistencia a vancomicina es más variable, tal y como se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Porcentaje de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina en Europa (2019). Figura adaptada de European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020 (27).



La resistencia a vancomicina es debida a las modificaciones en los precursores de la síntesis del peptidoglucano por diversos operones: *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanM* y *vanN* (12,14,16).

VanA, *vanB* y *vanM* presentan mayor significado clínico ya que generan resistencia intermedia/alta al glucopéptido, mientras que el resto de genes confieren baja resistencia y/o no son transferibles por lo que su impacto clínico es menor (7). El mecanismo de resistencia en los primeros deriva de la modificación del residuo Lipid II de D-Alanina(D-Ala)-D-Ala por D-Ala-D-Lactato (D-Lac) del peptidoglucano (6,7,14,16).

El operón *vanA* es el principal gen implicado en la resistencia a vancomicina en Europa y Estados Unidos (7,14). Este operón

codifica resistencia de alto nivel a otros glucopéptidos como teicoplanina (28–30).

Por su parte, la presencia de *vanB* no genera resistencia a teicoplanina ni tampoco la presencia de este antibiótico es capaz de inducirla (16,23). Sin embargo, su uso se asocia a fallos de tratamiento derivados de la aparición de cepas con producción constitutiva (6,23).

Es importante destacar que otros antibióticos con menor tiempo en el mercado como linezolid, daptomicina o tigeclina han demostrado haber generado resistencias más rápido de lo que hizo vancomicina, por lo que vancomicina podría ser un antibiótico más estable (24,28).

1.2.4 Lipogluco péptidos (*dalbavancina, oritavancina*)

El operón *vanA* ocasiona resistencia a dalbavancina, mientras que oritavancina mantiene la actividad (30). Por el contrario, en el caso de oritavancina, los posibles mecanismos no se conocen bien, aunque podrían corresponder a la sobreexpresión de *vanA* o expresión de *vanZ* (12). Por último, estudios *in vitro* demostraron la existencia de resistencia cruzada entre daptomicina y oritavancina (12). Tras el tratamiento con daptomicina a dosis de 12 mg/kg, se produjo un aumento en la CMI de oritavancina, mediado por cambios en el *LiaFSR* y en un gen transportador de resistencia a bacitracina (12).

1.2.5 Daptomicina

La resistencia a daptomicina es poco común en nuestro medio, siendo más habitual el desarrollo de resistencia durante el tratamiento (16,31). Esta resistencia puede desarrollarse rápidamente (incluso con duraciones menores de 10 días), especialmente en pacientes que reciben una dosis baja (< 10 mg/kg/día), tienen patologías relacionadas con la homeostasis del calcio o insuficiencia renal crónica (16,31). El mecanismo de resistencia es debido a dos tipos de mutaciones (12):

1. Cambios en componentes de señalización que activan la respuesta de la membrana celular al estrés (induciendo tolerancia al antibiótico incluso a concentraciones 5 veces la CMI)(12).
2. Modificación de enzimas relevantes en el metabolismo de los fosfolípidos.

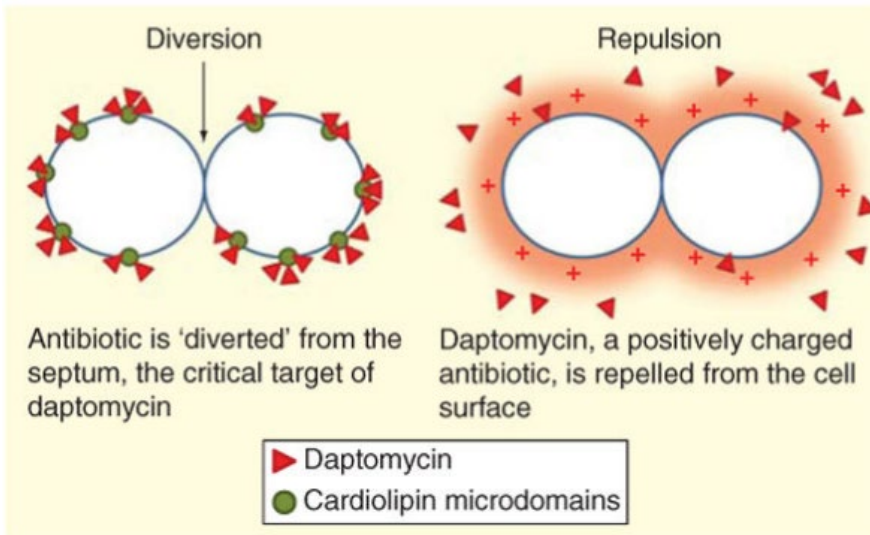
Los principales componentes de señalización identificados son *LiaFSR*, *YycFG2* e *YxdJK*(12). El sistema *LiaFSR* regula de manera habitual la respuesta de la membrana celular al estrés, y es el principal implicado en la resistencia a daptomicina (16,32). CMI de 3-4 mg/L se asociaron con un mayor riesgo de presentar mutaciones en este sistema, lo que conllevó a una reducción del punto de corte por parte del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)(12,31,33,34).

YycFG2 es el segundo mecanismo implicado en la resistencia a daptomicina (32).

La modificación de enzimas del metabolismo de los fosfolípidos como *GpdD* (que codifica una glicerol-fosfodiéster-fosfodiesterasa) y *cls* (que codifica una cardiolipinsintasa) también parece provocar resistencia a daptomicina en *E. faecium* (16,24,32).

Todos estos cambios y mutaciones provocan cambios en la membrana celular con aumento de la carga positiva, lo que impide o dificulta la unión del antibiótico a la membrana celular mediante la repulsión electrostática, de manera similar a lo observado en *S. aureus* (Figura 4)(6,12,24,35).

Figura 4. Mecanismo de resistencia derivado de la repulsión de *Enterococcus faecium* frente a daptomicina. Adaptado de Miller W, et al. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2014;12(10):1221-1236 (24)



1.2.6 Oxazolidinonas (*linezolid* y *tedizolid*)

La resistencia a linezolid puede ser debida a mutaciones cromosómicas o a la adquisición de genes de resistencia (16).

En la primera, se produce una mutación cromosómica en el dominio V del gen 23S rARN o mediante mutaciones en las proteínas ribosomales L3, L4 o L22 (6,12,16,36,37). Estas mutaciones modifican el sitio de unión al antibiótico, disminuyendo su afinidad y aumentando las CMI (12). El incremento en el consumo de linezolid se ha asociado con un mayor riesgo de resistencia (36).

En cuanto a la adquisición de genes de resistencia, se incluyen genes transmisibles como *cfr* (*chloramphenicol-florfenicol resistance*) o *cfr(b)*, *optrA* (*oxazolidinone-phenicol transferable resistance*), o *poxtA* (*phenicol oxazolidinone and tetracycline*)(12). Los genes *cfr* o *cfr(b)* codifican una metiltransferasa que metila el rARN 23S disminuyendo la unión de linezolid al ribosoma (6,12).

Por último, la adquisición de *optrA* que codifica el transportador ABC, también confiere resistencia a las oxazolidinonas (6,12). Al igual que *poxtA*, estos genes codifican proteínas análogas a la subunidad de unión de adenosina trifosfato (ATP), estando implicados en la protección del ribosoma (12,38).

1.2.7 Tetraciclinas

La resistencia a tetraciclinas es frecuente y es debida a la presencia de sistemas de protección ribosomal como *tet(M)*, *tet(O)* o *tet(S)* y bombas de eflujo como *tet(K)* y *tet(L)*(6,12,16).

En el caso de tigeciclina, eravaciclina y omadaciclina, no se ven afectados por estos mecanismos de manera independiente (12), con una prevalencia de resistencia baja en nuestro medio (16). El principal mecanismo de resistencia es la presencia de mutaciones en el gen *rpsJ*, lo que dificultaría la unión al ribosoma (16,20,39).

1.2.8 Fluoroquinolonas

La resistencia puede ser debida a mutaciones en los genes *parC* y *gyrA* y a la presencia de bombas de eflujo *NorA* (6,14,16,23).

1.2.9 Trimetoprima/sulfametoxazol

El principal mecanismo de resistencia es debido a la capacidad de *E. faecium* de absorber folatos del ambiente (6,40).

1.3 Bacteriemia por *E. faecium*

E. faecium puede ocasionar infecciones de diversos tipos: bacteriemia, endocarditis, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, endocarditis, infecciones pélvicas, neonatales, infecciones de piel y partes blandas incluyendo de herida quirúrgica o en pacientes quemados y, finalmente, infecciones asociadas a los catéteres o a cualquier dispositivo médico (2,6). Dentro de ellas, la bacteriemia es la principal causa de morbimortalidad (7).

1.3.1 Epidemiología

Dentro de las infecciones por enterococos, históricamente las infecciones por *E. faecalis* siempre habían sido predominantes (80-90%), en comparación a las causadas por *E. faecium* (10-15%)(41). Sin embargo, a partir de la década de 1980 esta tendencia se está invirtiendo, con un aumento significativo de las infecciones por *E. faecium*, llegando incluso a reemplazar a *E. faecalis* (3,42). El aumento en el consumo antibiótico podría explicar este cambio (41).

De manera similar, la incidencia de bacteriemias por *E. faecium* está aumentando, desplazando a la de *E. faecalis* (13). Estos datos son

preocupantes, ya que la bacteriemia por *E. faecium* presenta una mayor mortalidad respecto a la de *E. faecalis* [Odds Ratio (OR) 1,5-2,6](13,43–45). La causa de esta diferencia no está aclarada, aunque la utilización de antibióticos diferentes a los betalactámicos podría explicarlo, como en el caso de *S. aureus* (45,46).

El programa SENTRY recogió 264.901 episodios de bacteriemia a nivel mundial en el periodo 1997-2016 (47). Durante el periodo 1997-2000, los enterococos supusieron el 6,7% del total de bacteriemias mundiales, 5,0% ocasionadas por *E. faecalis* y 1,7% por *E. faecium* (47). Esta cifra aumentó hasta el 8,4% del total de bacteriemias en 2013-2016 debido a que la prevalencia de *E. faecium* se duplicó (5,0% provocadas por *E. faecalis* y 3,4% por *E. faecium*)(47).

En Europa estos datos fueron similares, ya que durante el periodo 1997-2000 los enterococos supusieron el 6,1% del total de bacteriemias (4,6% por *E. faecalis*, 1,5% por *E. faecium*), mientras que en el periodo 2013-2016 la prevalencia global aumentó al 9,4%, principalmente debido al incremento de 2,6 veces de las infecciones por *E. faecium* (5,4% por *E. faecalis*, 4,0% por *E. faecium*)(47). Otro estudio europeo demostró que la incidencia de la bacteriemia por *E. faecium* presentó un incremento anual del 19,3% (95% intervalo de confianza, IC, 18,3-20,3), mientras que *E. faecalis* aumentó un 8,7% (95% IC 8,2-9,3)(42).

En España, la prevalencia de la bacteriemia por enterococos también está en aumento. En el último informe del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2019 las bacteriemias por enterococos actualmente suponen el

9,5% del total de bacteriemias, con un 5,4% provocadas por *E. faecalis* y 3,8% por *E. faecium* (48).

En el caso de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) muestra resultados similares. En 2010, las bacteriemias por *E. faecium* representaban el 5,9% del total de bacteriemias secundarias a otros focos, mientras que en el 2019 la prevalencia fue de 7,8% (49,50). En el caso de *E. faecalis*, se redujo de 5,6% a 2,3% (49,50). En el año 2020, se observó un aumento significativo de la bacteriemia por enterococos en la UCI, probablemente debido a las consecuencias de la pandemia de COVID-19 (51,52). El uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación, el aumento en la incidencia de bacteriemias de catéter y de infecciones asociadas a catéteres urinarios o el empleo de terapias inmunosupresoras para el tratamiento de la COVID-19, entre otros factores, podrían explicar esta observación (53).

Diversas razones explican este aumento de la prevalencia. Por un lado, la capacidad de supervivencia y resistencia antibiótica de *E. faecium* le otorgan una importante ventaja selectiva (2). Por otro lado, el aumento en el número de pacientes con factores de riesgo, así como del consumo antibiótico, predisponen al desarrollo de la infección (2).

1.3.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la bacteriemia por EfRASV incluyen la presencia de comorbilidades (diabetes, edad avanzada, inmunosupresión, la enfermedad hepática y/o genitourinaria

incluyendo infecciones de tracto urinario previas, neutropenia o mucositis), el ingreso en la UCI o unidades quirúrgicas, la ventilación mecánica, la utilización de antibioterapia de amplio espectro (penicilinas, cefalosporinas de tercera generación o carbapenems, cotrimoxazol y fluoroquinolonas), la estancia hospitalaria prolongada, la hospitalización previa, el ingreso en centros sociosanitarios, el sexo varón y, finalmente, la utilización de catéteres urinarios o vasculares (2,7,13,43,54–58).

1.3.3 Mortalidad

La mortalidad asociada sigue siendo muy elevada, aunque es discutible si la mortalidad es atribuible al *E. faecium per se* o es un marcador de la gravedad de las comorbilidades previas (59–62). En el caso de EfRASV, la mortalidad descrita a los siete días es del 13% (61,63), mientras que a los treinta días oscila entre el 20–42,1% (43–45,56–58,61,63–69). Las bacteriemias provocadas por *E. faecium* resistentes a vancomicina presentan una mortalidad superior (OR 2,52; 95% IC 1,9–3,4), probablemente debido a alternativas terapéuticas menos eficaces (65,66,70).

En pacientes con bacteriemia por EfRASV, los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad fueron la gravedad y las comorbilidades (56,63). Entre estos factores se incluyen la intubación, APACHE II elevado (>8), PITT elevado, la bacteriemia primaria, las comorbilidades (mayor índice de Charlson, edad avanzada, cáncer, cirrosis, inmunosuprimidos y/o la insuficiencia renal) o el tratamiento empírico inadecuado (54,56,61,63–65).

El retraso en la terapia empírica adecuada y su impacto en la mortalidad es incierto (44,60,61,70,71). Un estudio que incluyó 296 pacientes con bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium* sensibles a vancomicina demostró que la terapia adecuada presentaba un menor riesgo de mortalidad (OR 0,33; 95% IC 0,14-0,79)(44). Otro trabajo con 167 bacteriemias por enterococos, principalmente *E. faecium*, también demostró que el tratamiento empírico adecuado se relacionaba con un menor riesgo de mortalidad a los 7 y 30 días (63). En el caso de resistencia a vancomicina, el retraso de 48,1 horas en la administración de terapia antibiótica adecuada se asoció con un riesgo tres veces mayor de mortalidad a los 30 días, mientras que en pacientes con PITT score ≥ 4 , el punto de corte se estableció en 22 horas (70). Otros estudios, en cambio, no encontraron diferencias significativas incluso en pacientes ingresados con cáncer (45,61,67).

Los principales focos de bacteriemia por EFRASV son el intraabdominal (21-42%), el primario (10-39,9%), el asociado al catéter intravenoso (7-30%) o el urinario (5-25,3%)(43,45,54,57,58,63,65). La bacteriemia polimicrobiana es frecuente, principalmente por *Enterobacterales* y *Staphylococcus* spp. (12-60%)(43,44,57,58,63-65,67). La infección polimicrobiana no se ha asociado con un incremento en el riesgo de mortalidad, probablemente debido al tratamiento adecuado de estos microorganismos (57). A diferencia de *E. faecalis* y *E. faecium* resistente a vancomicina, la bacteriemia polimicrobiana es más frecuente en EFRASV (63,64).

1.4 Tratamiento de las bacteriemias por EfRASV

E. faecium se considera un germen difícil de tratar, tanto por su perfil de resistencias como el hecho de que la monoterapia suele presentar actividad bacteriostática (72). Los prescriptores deben realizar un difícil equilibrio entre la búsqueda del tratamiento más eficaz (teniendo en cuenta la gravedad de los pacientes, las comorbilidades y el inóculo de la infección) y seguro (pacientes de edad avanzada y comorbilidades con alta propensión a toxicidades)(40). Teniendo en cuenta el perfil de resistencia a ampicilina y glucopéptidos de *E. faecium*, el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la bacteriemia por EfRASV incluye glucopéptidos (vancomicina/teicoplanina), oxazolidinonas (linezolid/tedizolid), daptomicina, tigeciclina, dalbavancina y oritavancina.

No existen ensayos clínicos ni estudios experimentales adecuadamente diseñados que hayan evaluado la efectividad clínica y seguridad de estos tratamientos. La mayor parte de la evidencia procede de estudios efectuados en Estados Unidos con cepas resistentes a vancomicina, centrándose en la evaluación de linezolid y daptomicina, con resultados contradictorios (66,73–76). Sin embargo, tanto las diferencias en la prevalencia de resistencia a vancomicina como en la virulencia entre las cepas resistentes y sensibles a este glucopéptido, impiden la aplicación de estos datos en nuestro medio (66,77).

En base a esta ausencia de evidencia, el tratamiento de bacteriemia por EfRASV se ha basado en datos históricos, modelos de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD), acción

bactericida/bacteriostática teórica, perfil de seguridad y en experiencias anecdóticas o personales (40). Por todo ello, es imprescindible estudiar cuál es el tratamiento más óptimo, teniendo en cuenta el incremento en la incidencia, la mortalidad y el posible mayor riesgo de mortalidad asociado al retraso del tratamiento adecuado (44).

En la práctica clínica habitual, el tratamiento de elección han sido los glucopéptidos, principalmente vancomicina. Ello es debido a motivos históricos y a su acción bactericida teórica (40). Sin embargo, dadas las características de la infección, comorbilidades de los pacientes, y toxicidades asociadas a vancomicina, es habitual el empleo de otras alternativas como linezolid o daptomicina (31).

El tratamiento de la bacteriemia por EfRASV ha sido recientemente revisado por un comité de expertos, con las recomendaciones basadas en sus opiniones descritas en la Tabla 3. Desafortunadamente, dada la ausencia de estudios clínicos la evidencia que sustenta estas recomendaciones es incierta.

Tabla 3. Recomendaciones en el tratamiento de la bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina y sensible a vancomicina. Adaptado de Roselli Del Turco E, et al. Clin Microbiol Infect. 2021;27(3):364-371 (21).

Infección	<i>Enterococcus faecium</i> resistente a ampicilina y sensible a vancomicina	<i>Enterococcus faecium</i> resistente a ampicilina y vancomicina
Bacteriemia no complicada	Vancomicina	Linezolid o daptomicina
Alternativas	Daptomicina Linezolid	<i>Alternativas:</i> Daptomicina + betalactámicos. Teicoplanina
Endocarditis	Vancomicina + gentamicina	Daptomicina o linezolid (considerar añadir un segundo tratamiento sinérgico como gentamicina o betalactámicos)
Alternativas	Daptomicina + gentamicina Linezolid Daptomicina + betalactámicos	
Dosis recomendadas	<p><u>Vancomicina:</u> 25-30 mg/kg dosis de carga seguido de 15 mg/kg/8h</p> <p><u>Daptomicina:</u> 6-8 mg/kg/24h. En caso de resistencia a vancomicina, 9 mg/kg/24h como mínimo.</p> <p><u>Linezolid:</u> 600 mg/12h</p> <p><u>Gentamicina:</u> 1 mg/kg/8h</p> <p><u>Teicoplanina:</u> 6 mg/kg (máximo 400 mg/12h) 3 dosis, seguido de 6 mg/kg (máximo 600 mg/24h)</p>	

La bacteriemia no complicada fue definida como aquella que se diagnosticaba en el hospital, que no era persistente en pacientes sin dispositivos intravasculares o aquella en la que no se diagnosticaron

nuevos soplos, insuficiencia cardíaca o émbolos sépticos (21). La duración recomendada es de 7-14 días (21).

A continuación, se describen las principales características de los antibióticos empleados:

1.4.1 Glucopéptidos (*vancomicina y teicoplanina*)

El mecanismo de acción de los glucopéptidos se ejerce mediante la inhibición de los procesos de transglicosilación y transpeptidación, implicados en la síntesis del peptidoglicano (28). Concretamente, mediante la formación de enlaces de hidrógeno del núcleo heptapéptido con unión a la subunidad C terminal L-Lys-D-Ala-D-Ala del precursor Lipid II (28). El efecto antibacteriano de vancomicina sobre las bacterias es tiempo dependiente, lento, y se ve afectado por la presencia de alto inóculo y/o cepas en fase estacionaria (78,79).

Uno de los principales problemas de los glucopéptidos es su farmacocinética (28). Su elevado tamaño molecular hace que no penetren bien en diversos tejidos del organismo, con una concentración variable y que depende de la presencia de la inflamación (79). Presentan un volumen de distribución variable y que oscila entre 0,097-6,97 L/kg (28,80). La unión de proteínas plasmáticas es de 10-50% en el caso de vancomicina y 88-94% en el de teicoplanina (30,79). No son metabolizadas por el hígado y se excretan en un 80-90% por vía renal (79). La semivida de eliminación de vancomicina es de 4-11 horas y de teicoplanina de 168 horas (30).

El parámetro PK/PD que se correlaciona con la eficacia clínica de vancomicina es el cociente del área bajo la curva (ABC)/CMI (40). El alcance de una ABC/CMI ≥ 389 durante las primeras 72 horas se ha asociado con un menor riesgo de mortalidad a los treinta días en la bacteriemia por enterococos (principalmente *E. faecium*) sensibles a vancomicina (81). En cuanto a la toxicidad, niveles valle superiores a 15 mg/L y de ABC > 600 mg.h/L se han asociado con un mayor riesgo de nefrotoxicidad (82,83). En relación a la CMI, el punto de corte definido por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) es de 4 mg/L (84).

Más allá de su farmacocinética, otro de los principales problemas de los glucopéptidos son sus efectos adversos (78,79). La nefrotoxicidad limita su uso en la práctica clínica. Es difícil establecer su prevalencia, ya que las definiciones de nefrotoxicidad y los factores de riesgo asociados son variables en los diferentes estudios. En la literatura existente oscila entre 0-40%, aunque el valor más habitualmente reportado es del 5-7% (79). Los factores de riesgo son: niveles plasmáticos elevados, dosis superior a 4 gramos diarios, edad avanzada, insuficiencia renal previa o crónica, deshidratación, obesidad, hipoalbuminemia, sepsis, ingreso en UCI, utilización de otros nefrotóxicos concomitantes (aciclovir, aminoglucósidos, diuréticos del asa, piperacilina/tazobactam, contrastes intravenosos, vasopresores) así como una duración superior a los 7 días (aumento del 4-12% del riesgo por cada día adicional)(78,79,82,83,85,86). La evidencia disponible, sin embargo, sugiere que es poco probable que exposiciones inferiores a 48-72 horas sean suficientes para causar nefrotoxicidad (86).

Otros efectos adversos son la reacción infusional asociada a vancomicina (87). Dicho efecto adverso se asocia a la velocidad de administración, por lo que no se recomienda una infusión superior 1 g/hora (79). A pesar de que se ha descrito una prevalencia de ototoxicidad de 1-9% (79), ésta es controvertida ya que no ha sido demostrada en modelos animales (78,79). Se están estudiando formulaciones liposomales de vancomicina para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad (79).

La teicoplanina parece presentar un menor riesgo de nefrotoxicidad y reacción infusional, aunque su utilización en las bacteriemias es poco frecuente probablemente porque no se dispone de niveles plasmáticos de rutina (88).

1.4.2 Oxazolidinonas (*linezolid* y *tedizolid*)

Estos antibióticos actúan a través de la inhibición de la síntesis de proteínas, mediante la unión al sitio A ribosomal de la subunidad 50 S, lo que impide la unión e iniciación del complejo 70S (12,16,89). Su acción es bacteriostática, lo cual ha constituido una limitación a la hora de su utilización en infecciones graves como bacteriemia (90). Sin embargo, en la práctica clínica ha demostrado ser eficaz en bacteriemias por *E. faecium* resistentes a vancomicina o *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM)(73,74,90–92). Una revisión sistemática cuestionó la importancia del comportamiento bactericida/bacteriostático en diversas infecciones, concluyendo que linezolid podría ser una alternativa en el tratamiento de determinadas infecciones, incluyendo la bacteriemia (90).

La farmacocinética de linezolid presenta un perfil más favorable respecto a los glucopéptidos. La disponibilidad de formulaciones que se pueden administrar por vía oral, con una absorción cercana al 100%, facilita la transición a esta vía (93,94). Presenta además un amplio volumen de distribución que permite una excelente penetración en tejidos (40,94,95). Su semivida de eliminación es de 3,4-7,4 h, con una unión a proteínas plasmáticas del 31% (89,96). Linezolid se elimina un 30% por vía renal y un 65% por vía hepática (89). A pesar de no existir ninguna recomendación de ajuste de dosis por insuficiencia renal y/o hepática en la ficha técnica, diversos estudios han demostrado un mayor riesgo de efectos adversos debido a la acumulación de los metabolitos activos (93,97). En este sentido, se podría considerar el ajuste de dosis en pacientes de alto riesgo a 300 mg/12h basándonos siempre en los resultados de la monitorización de niveles plasmáticos (93,97).

Los parámetros PK/PD de linezolid recomendados son $T > C_{MI} > 85\%$ o un ABC/C_{MI} 80-120 en el caso de la eficacia, no recomendándose concentraciones mínimas (C_{min}) por encima de 7 mg/L (40,98). El punto de corte de EUCAST de linezolid es de 4 mg/L (84). Un modelo farmacodinámico *in vitro* realizado en cepas de *E. faecium* sensibles a vancomicina evaluó la resistencia a linezolid y observó que la concentración preventiva de mutantes de linezolid era 4 mg/L (36). En ausencia de niveles adecuados, la selección de resistencias era notable a partir de las 24 horas (36).

Los efectos adversos son bien conocidos e incluyen intolerancia gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos), cefalea, toxicidad hematológica (anemia y plaquetopenia), acidosis láctica, hipoglicemia y neuropatía periférica y óptica (especialmente en

tratamientos superiores a 28 días)(40,89,94). Los más prevalentes son los efectos adversos gastrointestinales y hematológicos, siendo estos los que limitan principalmente su uso. La toxicidad hematológica presenta una prevalencia del 6%, aunque depende del tipo de infección, definición y/o comorbilidades (92). El riesgo de desarrollarla aumenta en duraciones superiores a los 14 días y podría disminuirse mediante la medición de niveles plasmáticos (89,94,98). Linezolid puede interactuar con agentes que eleven los niveles de serotonina y provocar un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico (89).

En cuanto a tedizolid, presenta algunas ventajas respecto a linezolid ya que se administra una vez al día y tiene una actividad *in vitro* 4-8 veces mayor frente a *E. faecium* (95). Otra de las ventajas es que presenta un menor riesgo de efectos adversos, así como una correcta tolerancia en pacientes que han sufrido toxicidades previas a linezolid (95,99). Así mismo, parece presentar un menor riesgo de interacciones farmacológicas (95). Sin embargo, su evidencia en el tratamiento de la bacteriemia por enterococos es muy limitada.

1.4.3 Daptomicina

El principal mecanismo de acción de daptomicina parece ser que el complejo daptomicina-calcio equilibra y da rigidez a la membrana, secuestrando lípidos y disociando enzimas unidas a la membrana que están implicadas en la síntesis de peptidoglicano (12). De manera secundaria, la unión al fosfatidilglicerol (dependiente de calcio) ocasiona la inserción de daptomicina en la membrana celular, la disrupción de la misma, la despolarización y la pérdida de iones intracelulares como el potasio, magnesio y el ATP (12,100).

Presenta un volumen de distribución limitado (0,1 L/kg), con una unión a proteínas plasmáticas del 92% y una semivida plasmática de 8-9 horas (100). El índice PK/PD asociado a su eficacia es ABC/CMI > 666 mg/L, con un punto de corte en el valle de 24,3 mg/L establecido como predictor de elevación de creatina fosfoquinasa (CPK)(98,101).

Este fármaco presenta un aceptable perfil de seguridad, con una incidencia de efectos adversos menor en términos de insuficiencia renal, náuseas o cefalea respecto a sus comparadores (102). Puede provocar elevación de la CPK con posible afectación muscular y rhabdomiólisis, aunque su incidencia es baja (2,1-2,8%)(92,102). Sin embargo, dado que las dosis empleadas en la infección por enterococos son superiores a las recomendadas en ficha técnica, es necesaria una estricta monitorización. Otro efecto adverso asociado es la neumonía eosinófila, con una prevalencia muy baja pero con consecuencias clínicas más graves (102).

Daptomicina presenta una acción bactericida rápida concentración dependiente, lo cual ha motivado su utilización en infecciones graves por *S. aureus* (78,103). En el caso de la bacteriemia enterocócica, su uso ha aumentado en los últimos años, probablemente motivado por la evidencia existente en bacteriemia por estafilococos, su acción bactericida así como a su perfil de seguridad (31). Sin embargo, la evidencia de su utilización en enterococos es limitada y mayoritariamente proviene de cepas resistentes a vancomicina (73,74). Así mismo, existen otros inconvenientes, como una peor actividad frente a enterococos respecto a los estafilococos, el desconocimiento de la dosis óptima o el punto de corte, así como la selección de resistencias durante el

tratamiento (31,100,104,105). Todo ello ha llevado al EUCAST a publicar un documento de posicionamiento donde se resalta la falta de evidencia de la utilización de daptomicina en bacteriemia/endocarditis ocasionada por enterococos (31). En este documento se ha definido el punto de corte como EI, se recomienda una estrecha vigilancia clínica dado el riesgo de fracaso terapéutico y la realización de estudios prospectivos de eficacia, seguridad y PK/PD para poder determinar el uso de daptomicina en esta infección y poder establecer puntos de corte en el futuro (31).

1.4.4 Tigeciclina

Tigeciclina actúa a nivel de la síntesis de proteínas, mediante la unión de la subunidad ribosomal 30S lo que bloquea la unión del aminoacil-tRNA con el ribosoma (96). Presenta una potente actividad frente a *E. faecium* (106).

Presenta un elevado volumen de distribución (7-10 L/kg), lo cual permite una buena penetración en la mayor parte de tejidos (106). Su unión a proteínas plasmáticas es de 71-89%, con una semivida de eliminación de 42h, eliminándose principalmente por vía biliar (59%), urinaria (22%) y glucuronidación (106). No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero si en casos de Child Pugh C (106).

A nivel de seguridad tigeciclina presenta numerosos efectos adversos gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos, que fueron superiores a los de sus comparadores (106). También se han descrito casos de pancreatitis y trombocitopenia (106,107).

El principal problema asociado con este antibiótico son sus bajas concentraciones plasmáticas, así como su carácter bacteriostático (107). De hecho, la Food and Drug Administration estadounidense publicó una alerta con un incremento de la mortalidad asociada en bacteriemia, hecho que se confirmó en una revisión sistemática y meta-análisis (107,108). Por todo ello, su utilización en bacteriemias en monoterapia está desaconsejada y solo debería utilizarse como última opción (107).

1.4.5 Lipoglucopeptidos (*dalbavancina, oritavancina*)

Dentro de los lipoglucopeptidos se encuentran la telavancina, dalbavancina y oritavancina. La telavancina no se encuentra comercializada en España y además su posología no permite obtener concentraciones adecuadas en infecciones enterocócicas graves, por lo que no será desarrollada en este apartado (40).

Esta familia de antibióticos presenta grupos lipofílicos de tipo arilo o alquilo en el residuo amino azúcar de manera similar a la teicoplanina (28,30). Presentan una mayor potencia y actividad *in vitro* que los glucopeptidos. Además del mecanismo de acción clásico de los glucopeptidos, presentan otras dos características que explican esta mayor potencia. La primera es su capacidad de dimerizarse, lo que estabiliza su unión al peptidoglicano (30). La inserción del residuo lipofílico en la membrana bacteriana facilita su unión al residuo D-Ala-D-Ala de Lipid II debido al aumento de la concentración, lo que incrementa su potencia (28,30). En segundo lugar, el anclaje de la molécula en la membrana podría desestructurar esta última, alterando su potencial de membrana (28). Por último, oritavancina podría presentar un mecanismo de

acción adicional, ya que podría inhibir la formación de las cadenas de carbohidratos del peptidoglicano (30).

A diferencia de vancomicina, los lipoglucopeptidos presentan una actividad bactericida rápida, probablemente debido a la lisis que genera el anclaje del antibiótico en la pared celular (30). Exhiben una actividad concentración dependiente [Concentración máxima (C_{max})/CMI], a excepción de dalbavancina (ABC/CMI)(30,40).

Otra de las diferencias respecto a vancomicina es que debido a sus propiedades farmacocinéticas (elevada unión a proteínas plasmáticas, elevados volúmenes de distribución y largas semividas de eliminación), su administración es más cómoda lo que facilita la logística (30). Mientras que dalbavancina se elimina por vía renal, oritavancina no presenta esta eliminación y no es necesario un ajuste de dosis (30).

Ambos fármacos son muy activos frente a *E. faecium* (109). Dalbavancina es activo frente a cepas resistentes a vancomicina que producen *vanB*, con una sensibilidad del 100% en Europa (18,30,109). Oritavancina es también activa frente a cepas resistentes a vancomicina por *vanA*, con CMI menores respecto a daptomicina, vancomicina o linezolid (110,111). La sensibilidad en Europa es del 99% (110,112). Ambos fármacos han demostrado tener actividad frente a cepas en estado estacionario y biofilms (113,114).

Los principales efectos adversos asociados son la cefalea, náuseas, vómitos, reacciones en el sitio de infusión y diarrea (30). Estos fármacos también pueden provocar alteraciones analíticas mediante

elevación de la alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (111). En el caso de oritavancina, se identificó un 0,3% de osteomielitis (111). La toxicidad renal fue más prevalente con dalbavancina (115). A diferencia de otros lipogluco péptidos, oritavancina puede producir interacciones con otros fármacos mediante la inhibición moderada de CYP2C9 y CYP2C19, siendo un potencial inductor leve de CYP3A4 y CYP2D6 (111).

Aunque la experiencia en bacteriemia es limitada, estos antibióticos podrían ser útiles en cepas resistentes a otros antibióticos de primera línea, o para facilitar la logística de la administración en régimen de hospitalización ambulatoria reduciendo así las estancias hospitalarias (40,115,116).



Hipótesis

2 HIPÓTESIS

A pesar del aumento en la incidencia de bacteriemias producidas por *E. faecium* en España, así como la mortalidad asociada y el potencial impacto de una adecuada elección antibiótica, el tratamiento más apropiado de esta entidad sigue sin estar claro. Teniendo en cuenta las múltiples comorbilidades presentes en los pacientes con estas infecciones, la gravedad de la presentación clínica y las toxicidades asociadas a los antibióticos es imprescindible profundizar en el conocimiento del tratamiento de este síndrome. A pesar de que históricamente se han empleado los glucopéptidos, los pacientes con estas infecciones suelen presentar insuficiencia renal por lo que es habitual el uso de linezolid o daptomicina como alternativas. Sin embargo, no existen ensayos ni estudios clínicos que hayan comparado la efectividad y seguridad de estos antibióticos en la bacteriemia por EFRASV.

En base a la evidencia disponible se plantean dos hipótesis iniciales:

1. A pesar de su acción bacteriostática, dadas sus características fisicoquímicas y su farmacocinética, linezolid podría ser una alternativa a vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por EFRASV.
2. Dadas las incertidumbres y la evidencia insuficiente que existe en torno a la utilización de daptomicina en la bacteriemia por EFRASV, daptomicina podría presentar un mayor riesgo de fallo terapéutico en esta entidad tal y como ha sido descrito.



Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivo principal*

El objetivo principal de la presente tesis consiste en estudiar el tratamiento óptimo de las bacteriemias por *E. faecium* en nuestro medio.

3.2 *Objetivos secundarios*

1 *Objetivo secundario número 1*

Analizar la efectividad y seguridad de linezolid y los glucopéptidos en el tratamiento de la bacteriemia por EfRASV.

2 *Objetivo secundario número 2*

Analizar la efectividad y seguridad de daptomicina y los glucopéptidos en el tratamiento de la bacteriemia por EfRASV.



Compendio de publicaciones

4 COMPENDIO DE PUBLICACIONES

A continuación, se incluyen los artículos publicados y que han sido aceptados por la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina:

4.1 Artículo 1

Linezolid versus glycopeptides in the treatment of glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteremia: A propensity-score matched comparative study.

Echeverria-Esnal D, Sorli L, Prim N, Conde-Estevez D, Mateu-De Antonio J, Martin-Ontiyuelo C, Horcajada JP, Grau S.

International Journal of Antimicrobial Agents.
2019;54(5):572-78.

DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.018.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Linezolid vs glycopeptides in the treatment of glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia: A propensity score matched comparative study

D. Echeverría-Esnal^a, L. Sorli^b, N. Prim^c, D. Conde-Estévez^d, J. Mateu-De Antonio^e, C. Martín-Ontiyuelo^f, J.P. Horcajada^b, S. Grau^{a,*}

^a Service of Pharmacy, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Service of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Service of Microbiology, Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona, Spain

^d Service of Pharmacy, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^e Service of Pharmacy, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^f Service of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 December 2018

Accepted 24 August 2019

Editor: J.-M. Rolain

Keywords:

Enterococcus faecium

Linezolid

Vancomycin

Bloodstream infection

ABSTRACT

Background: The incidence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia is increasing. Vancomycin remains the first-line treatment in areas with a high prevalence of glycopeptide-susceptible isolates, but data comparing its clinical outcomes with other treatments are lacking. The objective of this study was to compare the effectiveness and safety of linezolid and glycopeptides for the treatment of glycopeptide-susceptible *E. faecium* bloodstream infection (GSEF-BSI).

Methods: This retrospective observational cohort study was conducted from January 2006 to May 2018 at the Hospital del Mar, Barcelona, Spain, and compared the clinical outcomes and safety of linezolid and glycopeptides in adult patients with GSEF-BSI. The main outcomes included clinical cure at the end of therapy, 30-day mortality, microbiological eradication and attributable length of stay (LOS). Propensity score matching was performed to reduce potential confounders among groups.

Results: In total, 105 patients with GSEF-BSI were included (linezolid, $n=38$; glycopeptides, $n=67$). After propensity score matched analysis, 56 (53.3%) patients, 28 in each cohort, entered the final analysis. No differences were observed in any of the main clinical outcomes among patients treated with linezolid or glycopeptides: clinical cure [16/28 (57.1%) vs 13/28 (46.4%), $P=0.593$], 30-day mortality [8/28 (28.6%) vs 12/28 (42.9%), $P=0.403$], microbiological eradication [22/28 (78.6%) vs 20/28 (71.4%), $P=0.758$] and median attributable LOS (18.0 vs 17.0 days, $P=0.924$). Adverse events were similar in both groups.

Conclusions: Linezolid and glycopeptides showed similar clinical effectiveness and safety in the treatment of GSEF-BSI. Linezolid could be an alternative to glycopeptides in the treatment of GSEF-BSI.

© 2019 Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

1. Introduction

Enterococci are commensals of the human gastrointestinal tract [1] that can cause serious infections such as bloodstream infections (BSI) and endocarditis [2,3]. Risk factors for enterococcal bacteraemia include immunosuppression, intensive care unit (ICU) stay,

receipt of broad-spectrum antimicrobials, liver disease, and the use of urinary and intravascular catheters [1,4].

Enterococci have emerged as important nosocomial pathogens [2]. The prevalence of enterococcal nosocomial [2,5,6].

Up to the late 1980s, *Enterococcus faecalis* was predominant, but over the past three decades, *Enterococcus faecium* has become the main cause of enterococcal infections and today presents an annual increase in the rate of bacteraemia of 19% [7]. This is of concern given the higher related mortality [8,9].

Despite the increasing incidence of *E. faecium* BSI and its high mortality, the treatment of choice remains unknown. In addition

* Corresponding author. Address: Service of Pharmacy, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Passeig Marítim 25–29, 08003, Barcelona, Spain. Tel.: +34 932483825; fax: +34 932483256.

E-mail address: sgrau@parcdesalutmar.cat (S. Grau).

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.018>

0924-8579/© 2019 Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

to its inherent resistance to many antimicrobial agents, the worldwide dissemination of clonal complex 17 has increased resistance to ampicillin [8,10], which is >85% in the USA and Europe (87.5% in Spain) [11]. On the contrary, the prevalence of vancomycin-resistant isolates differs considerably between the USA (75–80%) [12] and Europe (0–46%, 2.1% in Spain) [3,11].

Most studies have focused on vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) isolates in the USA, mainly comparing linezolid and daptomycin with controversial results [6,13–15]. Unfortunately, differences in the prevalence of vancomycin resistance and intrinsic virulence among vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible species [16,17] preclude the application of these data in areas with lower vancomycin resistance.

Vancomycin is the first-line treatment of glycopeptide-susceptible *E. faecium* (GSEF)-BSI [13] when the isolate is resistant to ampicillin due to its bactericidal activity, but specific clinical data on this scenario are missing. Despite its efficacy, its use has been related to some drawbacks, such as slow bactericidal activity and potential nephrotoxicity [18].

Linezolid is used for the treatment of infections caused by Gram-positive micro-organisms, including multi-drug-resistant strains. Linezolid may be a reasonable alternative to vancomycin for the treatment of enterococcal infections given its in-vitro activity [19], clinical efficacy in other types of infections [20] and different toxicity profile. Although its bacteriostatic activity, its efficacy has been shown in other BSI such as VREF-BSI [6,13–15] and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [20].

Given the increasing incidence of *E. faecium* BSI and the lack of data concerning the treatment of choice, the aim of this study was to analyse the effectiveness and safety of linezolid and glycopeptides for the treatment of GSEF-BSI.

2. Materials and methods

2.1. Hospital setting and study design

This study was performed at Hospital del Mar, a 420-bed university tertiary care hospital located in Barcelona, Spain. It includes two adult ICUs (medical and surgical), an active programme for renal transplantation, and oncology and haematology wards. This study was reviewed and approved by the institutional ethics committee.

This retrospective observational cohort study was conducted from January 2006 to May 2018. All patients with GSEF-BSI were identified using computer-generated microbiological data, and trained study investigators reviewed inpatient medical records retrospectively.

2.2. Patients and variables

All adult patients (aged >18 years) with at least one positive blood culture for GSEF and treated with at least one dose of linezolid or glycopeptides (vancomycin or teicoplanin), including patients with endocarditis, were included in this study. Patients were excluded if they did not receive any treatment according to the responsible physician criteria or if they were treated with another anti-GSEF agent. Only the first episode was analysed in patients with more than one episode. No institutional protocol regarding the treatment of GSEF-BSI was present at any point during the study period. Teicoplanin and vancomycin were adjusted according to renal function, and linezolid and vancomycin plasmatic levels were adjusted when available by clinical pharmacists. For linezolid, both oral and intravenous therapies were considered appropriate. Patients were followed-up until 3 months after hospital discharge or death.

All data were gathered using a previously designed form that included epidemiological, clinical and microbiological data. Epidemiological data included age, sex, body mass index, hospitalization ward (medical or surgical), hospitalizations in the previous year, means of acquisition (community-acquired, healthcare-associated or nosocomial [21]), underlying diseases and their severity according to the Charlson Comorbidity Index score [22], immunosuppression, neutropenia, surgery or total parenteral nutrition in the previous 3 months, and presence of devices (vascular or urinary catheter, drainages). Clinical data included the source of bacteraemia, severity of illness and antimicrobial therapy. Severity of illness was assessed using the Pitt bacteraemia score [23], Sepsis-related Organ Failure Assessment [24], diagnosis of sepsis and septic shock according to the 2016 definitions [25], admission to the ICU (in these patients, the Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score was calculated [26]), and need for vasoactive drugs or mechanical ventilation on the day of the episode. The need for total renal replacement therapies was recorded on the day of the episode and during treatment. Regarding antimicrobial therapy, all antibiotic treatments received in the preceding 3 months, empirical therapy, definitive treatment, time to effective therapy, length of definitive treatment and antibiotic-related adverse events were recorded.

Outcomes analysed included clinical cure at the end of treatment (EOT) and at 14 days, need for salvage therapy, time to defervescence, microbiological eradication, relapse, superinfection and persistence of GSEF-BSI. Early (7-day), in-hospital and 30-day mortality; attributable and hospital length of stay (LOS); re-admission rates and treatment-related adverse events were also recorded.

2.3. Microbiology

Identification of *E. faecium* was performed using conventional methods [27]. The susceptibility of isolated *E. faecium* to antimicrobials (ampicillin, linezolid, teicoplanin and vancomycin) was included. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing clinical breakpoints were applied to characterize the isolate susceptibilities [28]. Polymicrobial bacteraemia and concomitant micro-organisms were also recorded. Polymicrobial bacteraemia was defined when at least one non *E. faecium* bacterial species was isolated from the same blood culture as the enterococci [29]. The full susceptibility test was performed by microdilution (MicroScan, Mahwah, NJ, USA). Minimum inhibitory concentrations of linezolid and vancomycin were confirmed by gradient diffusion (E-test, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

2.4. Definitions

An episode of bacteraemia was defined according to the Centers for Disease Control and Prevention definition of BSI [30]. Immunosuppression was considered if the patient had received chemotherapy, radiotherapy or other immunosuppressive drugs including corticosteroids in the previous month. Neutropenia was defined as an absolute neutrophil count <500/ μ L [31]. To define the source of bacteraemia, microbiological and clinical criteria were used [30,32]. The source of bacteraemia was classified into two groups: low risk (urinary tract, vascular catheter and biliary tract) and high risk (all others) [33].

Empiric therapy was defined as therapy administered from 48 h before until culture was available, and was deemed appropriate if at least one of the antibiotics was active *in vitro* [33]. Time to effective therapy was recorded as the time in days until receiving an appropriate treatment.

Clinical cure was defined as the resolution of signs and symptoms of infection after treatment for GSEF was discontinued [13].

Treatment failure was considered when treatment was discontinued or changed before clinical cure was achieved because of persistence of infection, death or toxicity [13]. Microbiological eradication was considered when the last blood culture drawn after initiation of therapy was negative [13] or, if blood culture was not repeated, when clinical cure was achieved. Persistence of GSEF was defined as the isolation of GSEF in a blood culture after >72 h of adequate treatment, and relapse was defined as the isolation of a positive blood culture after documented clearance within 30 days of the index culture. Need for salvage therapy was defined as the change of antibiotic treatment due to persistence of infection or presence of adverse reactions. The attributable LOS was defined as the time from the index GSEF-positive blood culture until clinical cure was achieved. Re-admission to hospital was recorded up to 3 months after discharge. Adverse events were defined as the development of an adverse event proven or suspected to be related to the agent used after the initiation of therapy [13].

2.5. Statistical analysis

Baseline categorical variables were presented as percentages and were compared using χ^2 or Fisher's exact tests when appropriate. Continuous variables were described as median [interquartile range (IQR)] and were analysed by t-test or Mann-Whitney U-test.

Due to imbalances in the baseline characteristics of the treatment groups, propensity score matching was performed to reduce potential biases. This analysis was performed through logistic regression and using one-to-one nearest-neighbour matching without replacement, with treatment of GSEF-BSI as the dependent variable. Age, diagnosis of septic shock, source of bacteraemia (high or low risk), Pitt score and inappropriate empirical treatment were included as independent variables. The caliper was set to a width equal to 0.2 of the standard deviation of the logit of the propensity score [34]. $P < 0.05$ was considered to indicate statistical significance in all analyses. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

3. Results

One hundred and ninety-two patients with GSEF-positive blood cultures were identified over the study period, and 105 (52.1%) were analysed as they received either linezolid or glycopeptides. Patients who did not receive an active treatment ($n=57$) or who were treated with other anti-GSEF agents ($n=30$) were excluded.

Thirty-seven patients received linezolid and 68 received glycopeptides (nine teicoplanin and 59 vancomycin) as definitive therapy for GSEF-BSI based on the responsible physician criteria. After propensity score matching, 56 (53.3%) patients were included, with 28 in each treatment group (in the cohort treated with glycopeptides, five of 28 patients were treated with teicoplanin and the remaining 23 patients were treated with vancomycin). Two GSEF isolates in each group were ampicillin-susceptible but were treated either with linezolid or glycopeptides. No patient received combination therapy with beta-lactams or aminoglycosides for the treatment of GSEF-BSI.

Baseline epidemiological and clinical characteristics between treatment groups before and after propensity score analysis are shown in Table 1.

No significant differences were observed in the baseline demographic or clinical characteristics, apart from better renal function in the glycopeptide group, including creatinine ($P=0.004$) and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ($P=0.011$). Although not significant, a trend towards a higher prevalence of previous surgery was noticed in the glycopeptide group ($P=0.080$). There were no differences concerning inappropriate empirical

treatment in the linezolid and glycopeptide groups [16/28 (57.1%) vs 13/28 (46.4%), $P=0.593$]. Among those who received inappropriate empirical treatment, the number of days until appropriate treatment did not differ between treatment groups [3.0 (IQR 2.3–6.0) vs 2.0 (IQR 1.0–5.5) days, $P=0.209$].

The main source of infection was intra-abdominal infection with 28 (50.0%) patients, including biliary tract infection in 13 (23.2%) patients. Central-line-related BSI was diagnosed in nine (16.1%) patients, and the source of infection was unknown in six (10.7%) patients. No differences were present concerning the source of infection among cohorts.

The prevalence of polymicrobial bacteraemia was 41.7%, with no significant difference between the linezolid and glycopeptide groups [14/28 (50.0%) vs 9/28 (32.1%), $P=0.277$]. Concomitant isolated micro-organisms were Enterobacteriaceae in six (21.4%) patients in the linezolid group vs seven (25.0%) patients in the glycopeptide group ($P=1.000$); *Candida* spp. in one (3.6%) vs zero (0.0%) patients ($P=1.000$); coagulase-negative staphylococci in two (7.1%) vs two (7.1%) patients ($P=1.000$); and *E. faecalis* in three (10.7%) vs zero (0.0%) patients ($P=0.236$), respectively. All micro-organisms were treated appropriately according to susceptibility *in vitro*, antibiotic dosage and source control. Antibacterial susceptibilities for 55 isolates of *E. faecium* are shown in Table 2.

All patients received linezolid 600 mg every 12 h, whereas the median daily doses of teicoplanin and vancomycin were 400 (IQR 400–600) mg and 2000 (IQR 1200–2000) mg, respectively. All patients in the teicoplanin group received 6 mg/kg/12 h for three doses and then 6 mg/kg/24 h. Plasma levels were performed in five of 28 (17.9%) and 16 of 23 (69.6%) patients ($P=0.005$) in the linezolid and vancomycin groups, respectively. Length of treatment did not differ between the cohorts (data not shown).

Regarding the source control, among four patients with urinary tract GSEF-BSI, two patients had an indwelling catheter on the day of the episode; in both cases, this catheter was removed. Concerning line-related BSI, the catheter was removed in three of four patients in the linezolid group and four of five patients in the glycopeptide group ($P=1.000$). In intra-abdominal, biliary and wound infections, no differences in the performance of surgical treatment were noticed ($P=1.000$).

Overall, clinical cure at the EOT was 51.8% ($n=29/56$) and 30-day mortality was 35.7% ($n=20/56$). Both treatment groups showed similar clinical and microbiological efficacy, as shown in Table 3. There were no significant differences between the linezolid group and the glycopeptide group in clinical cure at the EOT [16/28 (57.1%) vs 13/28 (46.4%); odds ratio (OR) 1.54; 95% confidence interval (CI) 0.54–4.42; $P=0.593$] or clinical cure at 14 days [6/28 (21.4%) vs 6/28 (21.4%); OR 1.00; 95% CI 0.28–3.58; $P=1.000$]. Microbiological eradication was similar in the linezolid and glycopeptide groups ([22/28 (78.6%) vs 20/28 (71.4%); OR 0.68; 95% CI 0.20–2.38; $P=0.758$], as was 30-day mortality [8/28 (28.6%) vs 12/28 (42.9%); OR 1.88; 95% CI 0.62–5.70; $P=0.403$]. No difference in median attributable LOS was observed between cohorts [18.0 (IQR 14.0–26.0) days vs 17.0 (IQR 13.0–26.5) days; $P=0.924$].

The rate of adverse events compared by treatment group is shown in Table 4. No differences were found between different cohorts in terms of adverse events, attributable adverse events or need for discontinuation of treatment due to adverse events. Patients in the linezolid group presented more nausea and vomiting (4/26, 15.4% vs 0/27, 0.0%; OR 0.45; 95% CI 0.33–0.61; $P=0.051$), but no other differences were found. Neither serotonergic toxicity nor red-man syndrome was diagnosed in any of the patients.

4. Discussion

To the best of the authors' knowledge, this is the first and the largest study to compare the effectiveness and safety of linezolid

Table 1
Baseline and clinical characteristics of patients treated with linezolid or glycopeptides for the treatment of glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia.

	Whole cohort (n=105)		P value	Propensity score matched cohort (n=56)		P value
	Linezolid (n=37)	Glycopeptides (n=68)		Linezolid (n=28)	Glycopeptides (n=28)	
<i>Demographics</i>						
Age, years	71.4 (11.3)	67.0 (13.0)	0.105	72.0 (64.3–79.8)	71.0 (63.3–76.8)	0.403
Male gender	29 (78.4)	48 (70.6)	0.389	22 (78.6)	18 (64.3)	0.375
<i>Hospitalization ward</i>						
Medical	18 (48.6)	45 (66.2)	0.080	15 (53.6)	15 (53.6)	1.000
Surgical	19 (51.4)	23 (33.8)		13 (50.0)	13 (50.0)	
Previous length of stay, days	16.0 (22.2)	19.3 (17.1)	0.395	10.0 (0–24.8)	21.0 (2.0–39.0)	0.109
Previous length of stay in ICU, days	5.2 (9.6)	4.0 (8.8)	0.509	0.0 (0–7.8)	0.0 (0–9.0)	0.916
Community	4 (10.8)	4 (5.9)	0.363	3 (10.7)	2 (7.1)	1.000
Healthcare-associated	9 (24.3)	12 (17.6)	0.414	7 (25.0)	5 (17.9)	0.746
Nosocomial	24 (64.9)	52 (76.5)	0.204	18 (64.3)	21 (75.0)	0.562
<i>Underlying diseases</i>						
Charlson Comorbidity Index	1.2 (0.9)	1.3 (0.9)	0.705	2.0 (0.0–2.0)	1.0 (0.3–2.0)	0.544
Diabetes	14 (37.8)	23 (33.8)	0.681	9 (32.1)	12 (42.9)	0.582
Hypertension	31 (83.8)	38 (55.9)	0.004	23 (82.1)	19 (67.9)	0.355
Chronic obstructive pulmonary disease	6 (16.2)	13 (19.1)	0.712	5 (17.9)	6 (21.4)	1.000
Congestive heart failure	5 (13.5)	3 (4.4)	0.093	3 (10.7)	1 (3.6)	0.611
Solid tumour	9 (24.3)	24 (35.3)	0.247	7 (25.0)	7 (25.0)	1.000
Solid organ transplantation	2 (5.4)	2 (2.9)	0.529	2 (7.1)	0 (0.0)	0.491
Kidney	2 (5.4)	2 (2.9)	0.529	2 (7.1)	0 (0.0)	0.491
Immunosuppression	15 (40.5)	34 (50.0)	0.353	10 (35.7)	11 (39.3)	1.000
Use of immunosuppressive agents	3 (8.1)	9 (13.2)	0.430	3 (10.7)	3 (10.7)	1.000
Corticosteroids	14 (37.8)	29 (42.6)	0.632	9 (32.1)	10 (35.7)	1.000
Chemotherapy	3 (8.1)	16 (23.5)	0.050	3 (10.7)	4 (14.3)	1.000
Neutropenia	1 (2.7)	9 (13.2)	0.079	1 (3.6)	3 (10.7)	0.611
Chronic kidney disease	9 (24.3)	8 (11.8)	0.095	7 (25.0)	4 (14.3)	0.503
Liver cirrhosis	3 (8.1)	7 (6.7)	0.715	3 (10.7)	0 (0.0)	0.236
Previous surgery	9 (24.3)	22 (32.4)	0.389	5 (17.9)	12 (42.9)	0.080
Previous TPN	9 (24.3)	16 (23.5)	0.927	8 (28.6)	9 (32.1)	1.000
<i>Source of bacteraemia</i>						
<i>High risk</i>						
Unknown	23 (62.2)	44 (64.7)	0.796	15 (53.6)	15 (53.6)	
Abdominal	5 (13.5)	7 (10.3)		5 (17.9)	1 (3.6)	
Respiratory	14 (37.8)	27 (39.7)		6 (21.4)	9 (32.1)	
Soft tissue	2 (5.4)	4 (5.9)		2 (7.1)	2 (7.1)	
Endocarditis	2 (5.4)	3 (4.4)		2 (7.1)	1 (3.6)	
Thrombophlebitis	0 (0.0)	1 (1.5)		0 (0.0)	1 (3.6)	
<i>Low risk</i>						
Urinary tract	1 (2.7)	3 (4.4)		0 (0.0)	1 (3.6)	
Central line related	14 (37.3)	24 (35.3)	0.796	13 (46.4)	13 (46.4)	1.000
Biliary	3 (8.1)	2 (2.9)		3 (10.7)	1 (3.6)	
	4 (10.8)	9 (13.2)		4 (14.3)	5 (17.9)	
	6 (16.2)	12 (17.6)		6 (21.4)	7 (25.0)	
<i>Severity of illness</i>						
ICU admission	12 (32.4)	11 (16.2)	0.054	7 (25.0)	7 (25.0)	1.000
APACHE II score, points	18.4 (6.5)	22.7 (12.7)	0.491	22.5 (16.3–26.0)	15.0 (11.0–30.0)	0.714
Septic shock	19 (51.4)	13 (19.1)	0.001	10 (35.7)	10 (35.7)	1.000
Vasoactive drugs	16 (43.2)	14 (20.6)	0.014	8 (28.6)	9 (32.1)	1.000
Mechanical ventilation	12 (32.4)	13 (19.1)	0.126	7 (25.0)	9 (32.1)	0.768
Need for renal replacement therapy	4 (10.8)	2 (3.0)	0.252	3 (10.7)	1 (3.6)	0.354
Pitt bacteraemia score, points	2.8 (2.1)	1.7 (1.7)	0.004	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (0.3–4.0)	0.803
SOFA score, points	5.3 (3.4)	3.8 (3.2)	0.026	3.5 (2.3–5.8)	4.0 (1.0–7.0)	0.705
Leukocyte, $\times 10^3/\mu\text{L}$	16.4 (10.4)	12.6 (12.4)	0.117	13.1 (6.8–17.6)	13.3 (4.3–18.5)	0.909
Creatinine, mg/dL	1.7 (1.2)	1.0 (0.9)	0.001	1.3 (0.9–1.9)	0.8 (0.6–1.0)	0.004
Glomerular filtration rate, CKD-EPI, mL/min/1.73 m ²	54.7 (31.3)	84.4 (30.3)	0.000	47.4 (29.5–85.2)	82.6 (65.0–101.7)	0.011
Haemoglobin, g/dL	10.3 (2.0)	10.0 (1.8)	0.488	10.2 (8.6–11.5)	9.9 (8.8–11.0)	0.870
Platelet count, $\times 10^4/\mu\text{L}$	245.2 (144.3)	221.2 (162.9)	0.465	238.5 (134.5–391.5)	212.5 (108.0–309.8)	0.422
<i>Previous antimicrobial use</i>						
Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors	1 (2.7)	8 (11.8)	0.407	15 (53.6)	20 (71.4)	0.269
Cephalosporins	11 (29.7)	36 (52.9)	0.022	8 (28.6)	12 (42.9)	0.403
Carbapenems	20 (54.1)	35 (51.5)	0.800	15 (53.6)	16 (57.1)	1.000
Fluoroquinolones	11 (29.7)	29 (42.6)	0.193	10 (35.7)	11 (39.3)	1.000
Glycopeptides	2 (5.4)	12 (17.6)	0.078	2 (7.1)	5 (17.9)	0.422
Aminoglycosides	2 (5.4)	20 (29.4)	0.004	2 (7.1)	7 (25.0)	0.143
Daptomycin	2 (5.4)	1 (1.5)	0.248	2 (7.1)	1 (3.6)	1.000
Linezolid	7 (18.9)	8 (11.8)	0.317	5 (17.9)	4 (14.3)	1.000
Metronidazole	5 (13.5)	18 (26.5)	0.125	1 (3.6)	7 (25.0)	0.051
Colistin	4 (10.8)	2 (2.9)	0.097	4 (14.3)	1 (3.6)	0.352
Trimethoprim/sulfamethoxazole	6 (16.2)	6 (8.8)	0.255	6 (21.4)	3 (10.7)	0.469
Fluconazol	5 (13.5)	14 (20.6)	0.368	5 (17.9)	8 (28.6)	0.528
Echinocandins	2 (5.4)	10 (14.7)	0.091	2 (7.1)	5 (17.9)	0.422

ICU, intensive care unit; COPD, cardiopulmonary disease; TPN, total parenteral nutrition; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Data are presented as mean (standard deviation) for the whole cohort and median (interquartile range) for the propensity score matched cohort, or as absolute number (percentage).

Table 2
Susceptibilities of 55 *Enterococcus faecium* isolates.

	Linezolid (n 27)	Glycopeptides (n 28)	P value
Ampicillin MIC, µg/mL			0.963
≤8	2 (7.4)	2 (7.1)	
>8	25 (92.6)	26 (92.9)	
Linezolid MIC, µg/mL			0.504
≤2	25 (92.6)	19/19 (100)	
2–4	1 (3.7)	0 (0.0)	1.000
>4	1 (3.7)	0 (0.0)	1.000
Vancomycin MIC, µg/mL			0.259
≤1	16 (59.3)	21 (75.0)	
1–2	11 (40.7)	7 (25.0)	0.259
Teicoplanin MIC, µg/mL			1.000
≤1	27 (100)	27 (100)	

MIC, minimum inhibitory concentration.

Data are presented as absolute number (percentage).

and glycopeptides in the treatment of GSEF-BSI. The results show that linezolid and glycopeptides have similar clinical cure rates, microbiological eradication, mortality and attributable LOS without significant differences in the rate of adverse events.

There is no literature comparing the clinical outcomes of linezolid and glycopeptides for the treatment of GSEF-BSI. In the in-vitro study performed by Miyazaki *et al.*, similar efficacy of linezolid and vancomycin was shown in a mice bacteraemia model, although the isolate was vancomycin-susceptible *E. faecalis* [19].

Several factors make it difficult to compare previous published data on GSEF-BSI. Firstly, information available on antibiotic treatment was not comparable since the antibiotics prescribed were not described or different antibiotics were used in addition to vancomycin, mainly beta-lactams with or without aminoglycosides [9,29,32]. Secondly, the effectiveness and safety of antimicrobials were not analysed in these studies as they assessed clinical characteristics, incidence and outcomes without comparison. Thirdly, contrary to the present study, beta-lactams could be used because sensitivity to ampicillin was preserved (40.0–70.0%); this did not occur in the present series (7.1%) [9,32,35,36]. Unfortunately, in other published articles with a similar ampicillin susceptibility rate (2.9–13.0%), clinical outcomes were not compared between different antibiotics [31,37–39].

All-cause 30-day mortality of GSEF-BSI series was 35.7% in this study, which is consistent with previous studies with a similar ampicillin susceptibility rate that showed mortality of 25.0–35.0% [29,31,37–39]. Interestingly, mortality rates were higher in the glycopeptide group (12/28, 42.9%) than in the linezolid group (8/28,

28.6%), although this difference was not statistically significant, perhaps due to the small sample size.

The mortality attributable to GSEF-BSI was not recorded as it was difficult to assess given the multiple comorbidities and the high prevalence of polymicrobial bacteraemia.

Clinical data regarding the treatment of bacteraemia in VREF-BSI show contradictory results. Daptomycin, a bactericidal lipopeptide, has been compared with linezolid. Two systematic reviews and meta-analyses that included 967 and 1188 patients concluded that mortality rates may be higher with daptomycin [13,15]. Nevertheless, another study performed by Britt *et al.* in 644 patients found that treatment with linezolid was associated with higher clinical failure and 30-day mortality [6]. However, it should be noted that most of these are retrospective studies, and there are numerous differences in terms of definitions, initial severity of illness and antibiotic dosages, especially for daptomycin. In fact, a change in the sensitivity cut-off for daptomycin is being considered for pharmacodynamic reasons [40].

Historically, the use of bactericidal antibiotics has always been preferred due to the belief that they can kill micro-organisms, while bacteriostatic agents only inhibit their growth. However, this fact has been questioned recently in a systematic review of 56 randomized clinical trials that compared the clinical efficacy of bacteriostatic vs bactericidal antibiotics in serious infections, including bacteraemia. In the global analysis, no differences were found in 49 studies, the bacteriostatic agent was superior in six studies, and the bactericidal agent was superior in one study; in the latter case, the differences could be explained due to possible underdosing of the bacteriostatic drug [41]. This fact may explain the similar effectiveness found in the present study as well as in other BSI.

As linezolid plasmatic levels were not performed until 2011, significant differences were observed in the performance of plasma levels of both antibiotics. The impact of this fact is uncertain, although it could have some influence in the rate of adverse events.

Linezolid could therefore be an alternative to vancomycin for the treatment of GSEF-BSI. In addition to being an effective choice in patients with renal impairment or allergy or intolerance to glycopeptides, the use of linezolid could lead to a faster switch from the intravenous to the oral route, which has been associated with a reduction in LOS and in intravenous-line-associated complications [42].

This study has several limitations. This was a non-randomized retrospective observational study, but through the propensity score matched analysis, the authors tried to reduce the potential bias

Table 3
Comparison of clinical outcomes of patients treated with linezolid or glycopeptides for glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia.

	Linezolid (n 28)	Glycopeptides (n 28)	Odds ratio (95 % CI)	P value
<i>Clinical data</i>				
Cure at EOT	16 (57.1)	13 (46.4)	1.54 (0.54–4.42)	0.593
Cure at 14 days	6 (21.4)	6 (21.4)	1.00 (0.28–3.58)	1.000
Need for salvage therapy	8 (28.6)	7 (25.0)	0.83 (0.25–2.73)	1.000
Time to defervescence, days	0 (0.0–1.0)	0 (0.0–2.0)	–	0.285
<i>Microbiological data</i>				
Eradication	22 (78.6)	20 (71.4)	0.68 (0.20–2.38)	0.758
Relapse	2 (7.1)	1 (3.6)	0.48 (0.04–5.64)	1.000
Superinfection	18 (64.3)	13 (46.4)	0.48 (0.17–1.41)	0.282
Persistent bacteraemia	0 (0.0)	2 (7.1)	0.48 (0.37–6.4)	0.491
<i>Mortality</i>				
7-day	1 (3.6)	6 (21.4)	7.36 (0.80–65.8)	0.101
30-day	8 (28.6)	12 (42.9)	1.88 (0.62–5.70)	0.403
In-hospital	13 (46.4)	14 (50.0)	1.15 (0.40–3.29)	1.000
Attributable LOS, days	18.0 (14.0–26.0)	17.0 (13.0–26.5)	–	0.924
Hospital LOS, days	42.5 (26.0–74.5)	38.5 (23.5–63.8)	–	0.385
Readmission	6 (21.4)	4 (14.3)	0.611 (0.15–2.46)	0.729

EOT, end of treatment; LOS, length of stay.

Data are presented as median (interquartile range) or as absolute number (percentage).

Table 4
Adverse events by antibiotic treatment for glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia.

Outcome	Linezolid (n 28)	Glycopeptides (n 28)	Odds ratio (95 % CI)	P value
Any adverse event	14/26 (53.8)	16/27 (59.3)	1.25 (0.42–3.70)	0.785
Attributable adverse event	13/26 (50.0)	12/27 (44.4)	0.80 (0.27–2.36)	0.786
Discontinuation of treatment	3/26 (11.5)	5/27 (18.5)	1.74 (0.37–8.18)	0.704
Nausea and vomiting	4/26 (15.4)	0/27 (0.0)	0.45 (0.33–0.61)	0.051
Diarrhoea	3/26 (11.5)	2/27 (7.4)	0.61 (0.09–4.01)	0.669
Nephrotoxicity	3/25 (12.0)	5/27 (18.5)	1.67	0.705
No toxicity	22/25 (88.0)	22/27 (81.5)	(0.35–	0.215
R	1/25 (4.0)	4/27 (14.8)	7.84)	
F	2/25 (8.0)	0/27 (0.0)		
L	0/25 (0.0)	1/27 (3.7)		
Thrombocytopenia	12/25 (48.0)	7/26 (26.9)	0.40 (0.12–1.29)	0.153
Final platelet count <100,000/mm ³	10/25 (40.0)	7/26 (26.9)	0.55 (0.17–1.80)	0.382
Anaemia	1/25 (4.0)	5/26 (19.2)	5.71 (0.62–52.90)	0.191
Final lactic acidosis (>2.2 mmol/L)	2/3 (66.7)	1/5 (20.0)	0.13 (0.01–3.23)	0.464

R, Risk; F, Failure; L, Loss.

Data are presented as absolute number (percentage).

Renal toxicity was assessed through RIFLE criteria.

Thrombocytopenia was defined as a decrease in platelet count to <75% of baseline.

Anaemia was defined as a decrease ≥ 2 g/dL in haemoglobin concentration from baseline.

and achieve an analysis with similar cohorts. Given the difficulty of obtaining monomicrobial bacteraemia caused by *E. faecium*, a global analysis with both polymicrobial and monomicrobial bacteraemia was undertaken. Although this fact could have affected the outcomes, no differences were observed between the groups in the prevalence of polymicrobial bacteraemia or the different isolated micro-organisms. In addition, all concomitant micro-organisms were treated appropriately in terms of spectrum, dosage and source control. Although the initial analysis included 105 patients, the attempt to adjust the possible confounding factors as much as possible resulted in a small final sample. Nevertheless, this study used 12 years of data from the study institution and, to the authors' knowledge, is the first study to compare the clinical outcomes of both antibiotics in the treatment of GSEF-BSI.

5. Conclusion

Treatment with either linezolid or glycopeptides presented similar clinical outcomes in terms of clinical cure, mortality and microbiological eradication for the treatment of GSEF-BSI with a similar safety profile. Linezolid treatment seems to be an appropriate alternative to vancomycin for the treatment of GSEF-BSI.

Acknowledgements

This study is part of a PhD programme in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona. This study was presented, in part, as a poster at the 28th ECCMID, 21–24 April 2018 in Madrid, Spain.

Funding: None.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: This study was reviewed and approved by the institutional ethics committee.

References

- Arias CA, Murray BE. The rise of the enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266–78.
- Pérez-García A, Landecheo MF, Beunza JJ, Conde-Estévez D, Horcajada JP, Grau S, et al. Enterococcal bloodstream infection. Design and validation of a mortality prediction rule. *Int J Clin Pract* 2016;70:147–55.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- Matsumura T, Nagao M, Nakano S, Yamamoto M, Matsumura Y, Ichiyama S. Enterococcal bacteraemia: predictive and prognostic risk factors for ampicillin resistance. *Epidemiol Infect* 2018;146:2028–35.
- Ong DSY, Bonten MJM, Safdari K, Spitoni C, Frencken JF, Witteveen E, et al. Epidemiology, management, and risk-adjusted mortality of ICU-acquired enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;61:1413–20.
- 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* 2015;61:871–8.
- De Kraker MEA, Jarhler V, Monen JCM, Heuer OE, Van De Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:860–8.
- Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Schonheyder HC, Jarlov JO, Bangsbo J, et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1203–6.
- McBride SJ, Upton A, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia – a five-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:107–14.
- Billström H, Lund B, Sullivan Å, Nord CE. Virulence and antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecium*. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:374–7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas – antimicrobial resistance. Stockholm: ECDC; 2018. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> [Last accessed 28 November 2018].
- Cattoir V, Giarl J-C. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:239–48.
- 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;58:734–9.
- Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2015;49:69–85.
- 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;14:687.
- DiazGranados CA, Zimmer SM, Mitchell K, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327–33.
- Biswas PP, Dey S, Sen A, Adhikari L. Molecular characterization of virulence genes in vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococci. *J Glob Infect Dis* 2016;8:16–24.
- Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007;45:S191–5.
- Miyazaki S. The in vitro and in vivo antibacterial characterization of vancomycin and linezolid against vancomycin-susceptible and -resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:971–4.
- Karageorgopoulos DE, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:S55–62.
- Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão J, Costa-Pereira A, Sarmento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med* 2014;12:40.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004;140:26–32.

- [24] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
- [25] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
- [26] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.
- [27] Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Tenover FC, Tenover MC. *Manual of clinical microbiology* 2003. 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2003.
- [28] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST clinical breakpoints, Växjö, Sweden; 2018. Available at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ [Last accessed 18 October 2018].
- [29] Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-de Antonio J, et al. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2010;28:342–8.
- [30] Centers for Disease Control and Prevention. Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line associated bloodstream infection). Atlanta, GA: CDC; 2018. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf [Last accessed 18 October 2018].
- [31] Gudiol C, Ayats J, Camoer M, Domínguez M, García-Vidal C, Bodro M, et al. Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes. *PLoS One* 2013;8:e74734.
- [32] Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachon J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;32:587–94.
- [33] Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;57:208–16.
- [34] Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011;10:150–61.
- [35] Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Church DL, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. bloodstream infections: a population-based study. *Int J Infect Dis* 2014;26:76–82.
- [36] Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macias A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007;25:503–7.
- [37] Pinholt M, Østergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schønheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006–2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:145–51.
- [38] Zhang Y, Du M, Chang Y, Chen L-A, Zhang Q. Incidence, clinical characteristics, and outcomes of nosocomial *Enterococcus* spp. bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: a four-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017;6:73.
- [39] Hamada Y, Magarifuchi H, Oho M, Kusaba K, Nagasawa Z, Fukuoka M, et al. Clinical features of enterococcal bacteremia due to ampicillin-susceptible and ampicillin-resistant enterococci: an eight-year retrospective comparison study. *J Infect Chemother* 2015;21:527–30.
- [40] Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egl A, Rybak MJ, Zasowski EJ, et al. Pharmacodynamic analysis of daptomycin-treated enterococcal bacteremia: it is time to change the breakpoint. *Clin Infect Dis* 2019;68:1650–7.
- [41] Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the myth of “static vs cidal”: a systemic literature review. *Clin Infect Dis* 2018;66:1470–4.
- [42] Mouwen A-MA, Dijkstra JA, Jong E, Buijtel PCAM, Pasker-de Jong PCM, Nagtegaal JE. Early switching of antibiotic therapy from intravenous to oral using a combination of education, pocket-sized cards and switch advice: a practical intervention resulting in a reduction in length of hospital stay. *Int J Antimicrob Agents* 2019 pii:S0924-8579(19)30209-2. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.07.020.

4.2 Artículo 2

Daptomycin versus Glycopeptides for the Treatment of *Enterococcus faecium* Bacteraemia: A Cohort Study



Echeverria-Esnal D, Sorli L, Prim N, Martin-Ontiyuelo C, Horcajada JP, Grau S.

Antibiotics (Basel). 2021;10(6):716.

DOI: 10.3390/antibiotics10060716.

Article

Daptomycin versus Glycopeptides for the Treatment of *Enterococcus faecium* Bacteraemia: A Cohort Study

Daniel Echeverría-Esnal ^{1,2} , Luisa Sorli ^{2,3}, Nuria Prim ⁴, Clara Martín-Ontiyuelo ⁵, Juan Pablo Horcajada ^{2,3,6} and Santiago Grau ^{1,7,*} 

- ¹ Pharmacy Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25–29, 08003 Barcelona, Spain; dechevarria@psmar.cat
- ² Infectious Pathology and Antimicrobials Research Group (IPAR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Dr. Aiguader 88, 08003 Barcelona, Spain; lsorli@psmar.cat (L.S.); jhorcajada@psmar.cat (J.P.H.)
- ³ Infectious Diseases Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25–29, 08003 Barcelona, Spain
- ⁴ Microbiology Department, Laboratori de Referència de Catalunya, Carrer de la Selva 10, 08820 Barcelona, Spain; nprim@lrc.es
- ⁵ Pneumology Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25, 08003 Barcelona, Spain; CMartinOntiyuelo@parcdesalutmar.cat
- ⁶ Department of Medicine, CEXS-Universitat Pompeu Fabra, 08003 Barcelona, Spain
- ⁷ Department of Pharmacology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
- * Correspondence: sgrau@psmar.cat; Tel.: +34-9324-83000

Abstract: Background: Ampicillin resistant and glycopeptide susceptible *Enterococcus faecium* bloodstream infection (GSEF-BSI) incidence has risen. However, the treatment of choice remains unknown. Daptomycin use for the treatment of enterococcal infections has increased, despite effectiveness and safety concerns. The objective was to compare the effectiveness and safety of daptomycin and glycopeptides in the treatment of GSEF-BSI. Methods: This was a single-centre, retrospective observational cohort study performed at Hospital del Mar (Barcelona, Spain), from January 2006–May 2018. The primary outcome was clinical cure at the end of the therapy, and secondary outcomes included 14-day, 30-day, in-hospital mortality, and length of stay. Results: From a total of 192 patients with GSEF-BSI, 54 (28.1%) were treated with glycopeptides and 17 (8.9%) with daptomycin. Patients treated with daptomycin presented a lower clinical cure than patients treated with glycopeptides (58.8% vs. 83.3%, RR 0.416 (95% CI 0.189–0.915)). After controlling for confounding variables by means of multivariate analysis the significant difference was confirmed (aOR 4.313, 95% CI, 1.053–17.660). The need for treatment discontinuation due to adverse events was similar. Conclusions: Patients with GSEF-BSI treated with glycopeptides showed a higher clinical cure than those treated with daptomycin.

Keywords: *Enterococcus faecium*; bloodstream infection; bacteraemia; daptomycin; glycopeptides; vancomycin



Citation: Echeverría-Esnal, D.; Sorli, L.; Prim, N.; Martín-Ontiyuelo, C.; Horcajada, J.P.; Grau, S. Daptomycin versus Glycopeptides for the Treatment of *Enterococcus faecium* Bacteraemia: A Cohort Study. *Antibiotics* **2021**, *10*, 716. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060716>

Academic Editor: Maria Bagattini

Received: 12 May 2021

Accepted: 13 June 2021

Published: 14 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Enterococci are ubiquitous Gram-positive bacteria that have been isolated from a wide variety of places, including the gut microbiota [1]. Although these microorganisms are considered commensal organisms of the gastrointestinal tract, they can cause serious infections such as bloodstream infections (BSI) or endocarditis, and have emerged as important nosocomial pathogens [1,2]. They are the second most common cause of healthcare associated infections in Europe and the United States of America (USA) [1].

Currently, there are two main species among enterococci that can cause infections: *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* [1]. Although *E. faecalis* is more virulent and is the main enterococci involved in human infections, the incidence of *E. faecium* infections is rising [1]. Concerning enterococcal bacteraemia, its incidence is increasing, especially that

of *E. faecium*, which presents a worrisome annual increase of 19% in Europe [3]. Enterococcal BSI mortality ranges from 14–50%, being higher in the case of *E. faecium* compared to *E. faecalis* [2,4,5]. Specifically, ampicillin resistant and glycopeptide susceptible *E. faecium* (GSEF)-BSI mortality is 25–35% [6], whereas vancomycin resistant strains present a higher mortality [7].

Among the potential reasons for their success in the hospital remain their intrinsic resistance to many antimicrobials, their capacity to acquire new resistant traits, their extraordinary capacity to survive in hostile environments (they can survive for long periods on medical equipment, bed rails and doorknobs) and their genome plasticity [1,8]. They are in fact tolerant to disinfectants, heat, chlorine and some alcohol preparations [8]. Enterococci are resistant to many antimicrobials, including clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole or aminoglycosides [1]. Whereas *E. faecalis* is normally susceptible to beta-lactams as ampicillin, *E. faecium* presents a higher antimicrobial resistance, being normally resistant to beta-lactams [1]. One of the concerns of *E. faecium* is its resistance to glycopeptides, which varies across the world [1]. In 2019, 86.8% of *E. faecium* isolates were ampicillin-resistant in Spain, whereas only 1.2% showed vancomycin resistance [9].

Despite this increasing incidence and high mortality, the treatment of choice of GSEF-BSI has not yet been elucidated. Vancomycin remains the first-line therapy based on its bactericidal action, although it presents important drawbacks: the need of intravenous infusion and therefore limitation of treatment in outpatient setting, therapeutic drug monitoring (TDM), side effects (mainly nephrotoxicity, but also red-man syndrome) and a slow bactericidal activity [10,11]. Although its bacteriostatic action, linezolid is a potential alternative although evidence on its use is scarce [6]. This oxazolidinone can be administered through oral route, although it also needs for TDM and shows an unfavourable safety profile (thrombocytopenia, anaemia, neuropathy) especially in long treatments [10]. Daptomycin is an appealing option in the treatment of bacteraemia given its rapid bactericidal action [12]. However, although daptomycin use has risen for enterococcal infections, data on the use of this antimicrobial for the treatment of GSEF-BSI are lacking [1,13,14].

Daptomycin has been mainly studied in the treatment of vancomycin-resistant *E. faecium* BSI, showing controversial results when compared to linezolid [7,13,15]. Daptomycin's breakpoints, its optimal dose and the risk of resistance development along the treatment are some of the concerns associated with this antibiotic [14,16]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee recognized the remaining uncertainties of daptomycin in the treatment of enterococcal infections, advising an increased vigilance even with the use of high-dose daptomycin due to efficacy and safety concerns [14].

Therefore, the treatment with daptomycin for enterococcal infections may not be as effective as expected. Due to the concerns of potential treatment failures with this antibiotic, the objective of this study was to assess the effectiveness and safety of daptomycin in the treatment of GSEF-BSI compared to glycopeptides.

2. Results

A total of 192 patients presented a positive blood culture with GSEF during the study period (Table 1).

One hundred and twenty-one patients were excluded as they did not receive an active treatment (29, 24.0%), received antibiotics less than 48 h (35, 28.9%), or were treated with other antibiotics (57, 47.1%). Finally, 71 (37.0%) patients were treated either with glycopeptides (54, 28.1%) or daptomycin (17, 8.9%) and were included in the final analysis. From the 54 patients treated with glycopeptides, 6 (11.1%) received teicoplanin, while the rest were treated with vancomycin. Figure 1 summarised the study flow chart.

Table 1. Baseline and clinical characteristics of the 192 patients diagnosed of *Enterococcus faecium* bacteraemia.

	Whole Cohort (n = 192)
Age, years	69.0 (64.0–78.0)
<50 years	19 (9.9)
50–75 years	105 (54.7)
>75 years	68 (35.4)
Female	54 (28.1)
Weight, kg	68.6 (59.0–80.2)
Body Mass Index, kg/m ²	24.6 (23.0–29.1)
<i>Medical/surgical status</i>	
Medical status	114 (59.4)
Surgical status	78 (40.6)
<i>Means of acquisition</i>	
Community acquired	17 (8.9)
Healthcare acquired	35 (18.2)
Nosocomial	140 (72.9)
<i>Comorbidities</i>	
Charlson comorbidity index	2.0 (0.0–2.0)
Diabetes Mellitus	77 (39.6)
Arterial hypertension	114 (59.4)
Cardiopathy	53 (27.6)
Liver cirrhosis	19 (9.9)
Solid tumor	58 (30.2)
Renal transplantation	11 (5.7)
Immunosuppression	86 (44.8)
Chemotherapy	33 (17.2)
Corticosteroids	72 (37.5)
Chronic kidney disease	36 (18.8)
<i>Clinical presentation</i>	
Septic shock	56 (29.2)
SOFA score	3.0 (1.0–6.0)
SOFA > 2	124 (64.5)
Vasoactive drugs	52 (27.1)
Mechanical ventilation	47 (24.5)
Pitt bacteraemia score	2.0 (1.0–3.0)
Creatinine, mg/dL	0.9 (0.6–1.4)
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	79.1 (46.0–99.3)
Albumin, g/dL	2.7 (2.2–3.2)
<i>Source of bacteraemia</i>	
<i>High risk</i>	110 (57.3)
Abdominal	62 (32.3)
Unknown	25 (13.0)
Respiratory tract	10 (5.2)
Endocarditis	1 (0.5)
Thrombophlebitis	4 (2.1)
Skin and soft tissue	8 (4.2)
<i>Low risk</i>	82 (42.7)
Urinary tract	18 (9.4)
Catheter related	26 (13.5)
Biliary	38 (19.8)

Data are represented as median (Q1–Q3) or in absolute numbers (percentage).

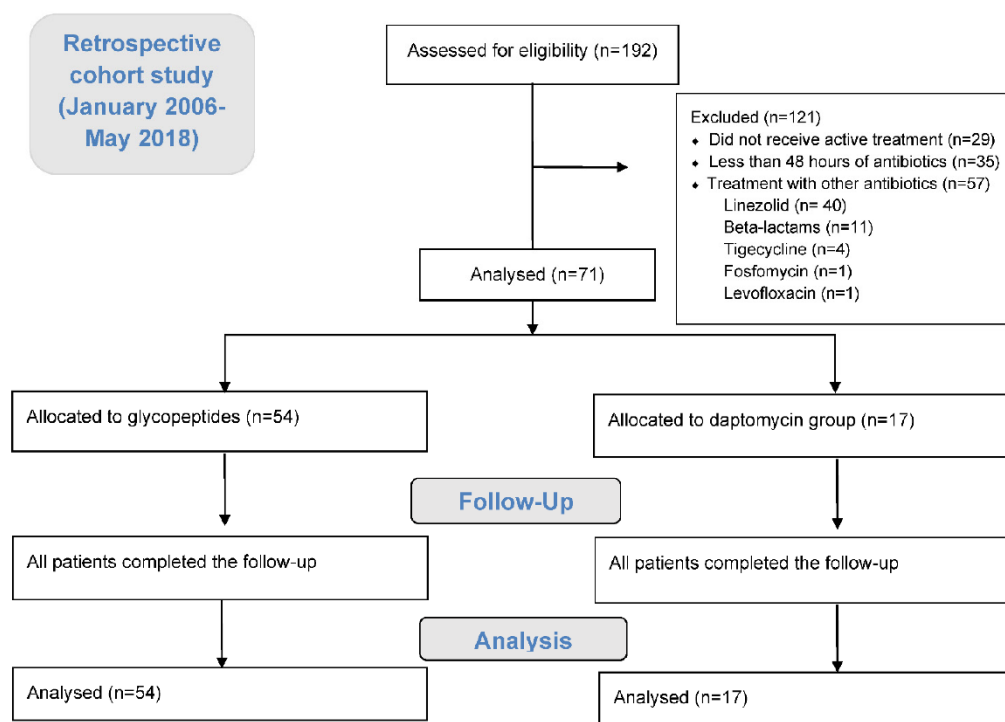


Figure 1. The study flow chart in line with the STROBE: 192 patients were initially assessed for eligibility, of which 121 were excluded. Finally, 71 patients were analysed, 54 in the group allocated to glycopeptides and 17 in the group allocated to daptomycin. All patients completed the follow up. STROBE: (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Table 2 showed the baseline and clinical characteristics of analysed patients. The median age was 68.0 (56.0–78.0) years, most of the included patients were male and hospitalized in medical wards. Charlson Comorbidity Index was 2.0 (0–2.0), with both groups presenting similar comorbidities excepting for a higher incidence of chronic kidney disease in the daptomycin group (9.9% vs. 47.1%, $p = 0.005$).

Concerning clinical presentation, 8 (11.3%) patients were diagnosed of septic shock and 10 (14.1%) were mechanically ventilated. SOFA and Pitt bacteraemia scores were 3.0 (1.0–5.0) and 1.0 (0.0–2.0), respectively. No differences were found in the clinical presentation, apart from a worse creatinine and glomerular filtration rate in the daptomycin group. Most of the bacteraemia were of high risk, being the main sources of infection intra-abdominal, biliary and catheter related.

The incidence of polymicrobial bacteraemia was similar among groups (27.8% vs. 35.3%, $p = 0.556$). The main concomitant microorganisms were *Enterobacterales*, (66.7% vs. 50.0%, $p = 1.000$), followed by other gram-positive cocci (20.0% vs. 0%, $p = 1.000$) and *Candida* spp. (0% vs. 1%, $p = 0.105$). All these patients received adequate in vitro antimicrobial therapy to treat these microorganisms.

No differences were found in the inadequate empirical treatment rate between both cohorts (72.2% vs. 52.9%, $p = 0.200$), nor in the time until appropriate treatment: 2 (1.0–4.0) vs. 2 (0–4.0) days ($p = 0.907$).

Table 2. Baseline and clinical characteristics of patients diagnosed of *Enterococcus faecium* bacteraemia treated with glycopeptides or daptomycin.

	Glycopeptides (n = 54)	Daptomycin (n = 17)	p Value
Age, years	67.5 (55.0–74.5)	74.0 (62.5–84.5)	0.166
<50 years	8 (14.8)	2 (11.8)	
50–75 years	33 (61.1)	7 (41.2)	
>75 years	13 (24.1)	8 (47.1)	
Female	17 (31.5)	7 (41.2)	0.559
Weight, kg	65.0 (58.0–80.0)	70.0 (61.0–80.0)	0.350
Body Mass Index, kg/m ²	24.6 (21.0–29.0)	25.2 (21.1–31.2)	0.450
<i>Medical/surgical status</i>			0.572
Medical status	36 (66.7)	10 (58.8)	
Surgical status	18 (33.3)	7 (41.2)	
<i>Means of acquisition</i>			1.000
Community acquired	2 (3.7)	0	
Healthcare acquired	12 (22.2)	4 (23.5)	
Nosocomial	40 (74.1)	13 (76.5)	
<i>Comorbidities</i>			
Charlson comorbidity index	2.0 (0.3–2.0)	1.0 (0–2.0)	0.222
Diabetes Mellitus	18 (33.3)	9 (52.9)	0.164
Arterial hypertension	29 (53.7)	11 (64.7)	0.577
Cardiopathy	12 (22.2)	7 (41.2)	0.207
Liver cirrhosis	7 (13.0)	2 (11.8)	1.000
Solid tumor	20 (37.0)	6 (35.3)	1.000
Renal transplantation	2 (3.7)	2 (11.8)	0.241
Immunosuppression	25 (46.3)	8 (47.1)	1.000
Chemotherapy	11 (20.4)	4 (23.5)	0.745
Corticosteroids	22 (40.7)	5 (29.4)	0.745
Chronic kidney disease	11 (9.9)	8 (47.1)	0.005
<i>Clinical presentation</i>			
Septic shock	7 (13.0)	1 (5.9)	0.670
SOFA score	3.0 (1.0–5.0)	2.0 (1.0–6.5)	0.724
SOFA > 2	28 (51.9)	9 (52.9)	1.000
Vasoactive drugs	7 (13.0)	3 (17.6)	0.694
Mechanical ventilation	6 (11.1)	4 (23.5)	0.237
Pitt bacteraemia score	1.0 (0–2.0)	2.0 (0.5–3.5)	0.181
Creatinine, mg/dL	0.8 (0.6–1.0)	1.2 (0.7–2.1)	0.009
Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	86.3 (66.6–104.4)	59.0 (25.3–90.6)	0.018
Albumin, g/dL	2.7 (2.3–3.3)	2.6 (2.1–3.4)	0.842
<i>Source of bacteraemia</i>			
<i>High risk</i>	33 (61.1)	7 (41.2)	0.160
Abdominal	22 (40.7)	1 (5.9)	
Unknown	5 (9.3)	4 (23.5)	
Respiratory tract	1 (1.9)	0 (0)	
Endocarditis	1 (1.9)	0 (0)	
Thrombophlebitis	2 (3.7)	1 (5.9)	
Skin and soft tissue	2 (3.7)	1 (5.9)	
<i>Low risk</i>	21 (38.9)	10 (58.8)	
Urinary tract	1 (1.7)	4 (23.5)	
Catheter related	7 (13.0)	3 (17.6)	
Biliary	11 (20.4)	3 (17.6)	

Data are represented as median (Q1–Q3) or in absolute numbers (percentage).

Among the 71 isolates, 4 (5.6%) were susceptible to ampicillin but were treated with either with glycopeptides (2, 50.0%) or daptomycin (2, 50.0%). The median minimum inhibitory concentration (MIC) of daptomycin was of 1.0 (0.5–2.0) mg/L (clinical breakpoint

of EUCAST: insufficient evidence [14]), whereas that of vancomycin was 1.0 (0.5–2.0) mg/L (clinical breakpoint of EUCAST: 4 mg/L [17]).

Daptomycin dosage was 500.0 (375.0–700.0) mg/day [7.8 (5.8–9.2) mg/kg/day] and was prescribed for a total of 6.0 (3.5–11.5) days. Vancomycin was administered at a dose of 2000 (1625–2000) mg/day [29.9 (19.4–34.2) mg/kg/day] for 12.0 (6.0–14.8) days. Vancomycin through levels were 10.8 (8.2–17.6) mg/L. All patients in the teicoplanin group received 6 mg/kg/12h three doses and then 6 mg/kg/24h. Teicoplanin dosage was 400.0 (400.0–650.0) mg/day (6.4 (5.0–9.7) mg/kg/day), with a treatment duration of 9.5 (8.8–18.0) days.

From a total of 5 patients diagnosed of urinary-tract GSEF-BSI, 4 cases (all in the daptomycin group) presented an indwelling catheter on the day of the episode and was removed in all of them. Similarly, line was removed in all the patients diagnosed of intravenous line-related BSI. Concerning intra-abdominal, biliary, and wound infections, there were no differences in the surgical source control among groups ($p = 1.000$).

2.1. Clinical Outcomes

Patients treated with daptomycin presented lower clinical cure compared to those treated with glycopeptides [10 (58.8%) vs. 45 (83.3%), relative risk (RR) 0.416 (95% CI, 0.189–0.915), $p = 0.048$]. In the multivariate analysis, after adjusting for chronic kidney disease, creatinine, and infectious foci (high versus low risk), the clinical cure was significantly higher with glycopeptides (aOR 4.313, 95% CI, 1.053–17.660). Main outcomes were summarised in Table 3.

Table 3. Comparison of clinical outcomes according to treatment group in patients diagnosed of vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia.

	Glycopeptides ($n = 54$)	Daptomycin ($n = 17$)	Relative Risk (95% CI)	p Value
<i>Clinical outcomes</i>				
Clinical cure at the end of therapy	45 (83.3)	10 (58.8)	0.416 (0.189–0.915)	0.048
Time to defervescence, days	1 (0–2.0)	1 (0–2.0)	-	0.881
<i>Mortality</i>				
14-day mortality	1 (1.9)	2 (11.8)	0.331 (0.132–0.827)	0.140
30-day mortality	7 (13.2)	4 (23.5)	0.606 (0.242–1.516)	0.443
In-hospital mortality	12 (22.6)	6 (35.3)	0.645 (0.275–1.467)	0.346
<i>Microbiological data</i>				
Eradication	51 (94.4)	11 (64.7)	3.758 (1.852–7.624)	0.005
Relapse	3 (5.6)	2 (11.8)	0.568 (0.178–1.816)	0.587
Superinfection	27 (50.0)	11 (64.7)	0.628 (0.261–1.512)	0.404
Hospital LOS, days	39.0 (21.8–61.3)	48.0 (29.0–112.5)	-	0.133
Readmissions	18 (34.0)	6 (35.6)	0.957 (0.403–2.269)	1.000

Data are represented as median (Q1–Q3) or in absolute numbers (percentage). CI: confidence interval; LOS: length of stay.

The reason for treatment failure was the lack of clinical improvement according to the responsible physician criteria in all the cases. No differences were found in terms of time to defervescence, 14-day, 30-day, and in-hospital mortality, although 14-day mortality was lower in the glycopeptides group (1 (1.9%) vs. 2 (11.8%), RR 0.331 (95% CI 0.132–0.827)).

Patients treated with glycopeptides showed higher microbiological eradication compared to those treated with daptomycin (51 (94.4%) vs. 11 (64.7%), RR 3.758 (95% CI, 1.852–7.624), $p = 0.005$). These results were maintained in the multivariate analysis after adjusting for chronic kidney disease, creatinine, and infectious foci, with an aOR of 14.766 (95% CI 2.305–94.588). Hospital length of stay in patients treated with daptomycin was higher [39.0 (21.8–61.3) vs. 48.0 (29.0–122.5), $p = 0.133$], although did not achieve statis-

tical significance. No other differences were found concerning relapse, superinfection, or readmissions.

2.2. Safety

Glycopeptides and daptomycin presented a similar rate of adverse events or need for treatment discontinuation. Patients treated with glycopeptides presented a higher incidence of gastrointestinal side effects (nausea and vomiting: 5.8% vs. 0%, $p = 1.000$; diarrhoea 7.7% vs. 0%, $p = 0.566$). The incidence of nephrotoxicity (16.0% vs. 6.3%, $p = 0.436$), thrombocytopenia (28.0% vs. 31.3%, $p = 0.743$), anaemia (8.2% vs. 0%, $p = 0.565$), and creatinine phosphokinase elevation (33.3% vs. 0%, $p = 1.000$) was similar among groups. No other rarer events as red-man syndrome, rhabdomyolysis or eosinophilic pneumonia were reported. The incidence of side effects was shown in Table 4.

Table 4. Side effects by antimicrobial treatment for vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia.

	Glycopeptides (n = 54)	Daptomycin (n = 17)	Relative Risk (95% CI)	p Value
Any side effect	26/52 (50.0)	5/16 (31.3)	1.843 (0.718–4.734)	0.254
Discontinuation of treatment	4/52 (7.7)	0 (0)	-	0.566
Nausea and vomiting	3/52 (5.8)	0 (0)	-	1.000
Diarrhoea	4/52 (7.7)	0 (0)	-	0.566
Nephrotoxicity	8/50 (16.0)	1/16 (6.3)	2.368 (0.355–15.807)	0.436
R	6/50 (12.0)	0 (0)		
F	1/50 (2.0)	0 (0)		
L	1/50 (2.0)	1 (5.9)		
Thrombocytopenia	14/50 (28.0)	5/16 (31.3)	0.889 (0.357–2.216)	0.743
Anaemia	4/49 (8.2)	0 (0)	-	0.565
Creatinine phosphokinase elevation	1/3 (33.3)	0/3 (0)	-	1.000

Data are represented in absolute numbers (percentage). CI: confidence interval; R: risk; F: failure; L: loss.

3. Discussion

The increase in the incidence of *E. faecium* bacteraemia as well as its high mortality make the study of this disease essential [3]. In this work we tried to elucidate the existing controversies about the use of daptomycin for GSEF-BSI. To the best of our knowledge, this is the first study assessing the treatment outcomes of daptomycin in the treatment of GSEF-BSI. In our study, the treatment with daptomycin showed a lower rate of clinical cure compared to glycopeptides, mainly due to the lack of clinical improvement. However, the mortality rate was similar between both groups.

Concerns about the effectiveness of daptomycin in the treatment of enterococcal bacteraemia have already been discussed based on available data with vancomycin-resistant strains [14]. In two meta-analyses of retrospective observational studies comparing daptomycin and linezolid for the treatment of vancomycin-resistant *E. faecium* bacteraemia, linezolid seemed to present a lower 30-day mortality, but these results were challenged in the highest retrospective observational study published where this oxazolidinone was associated with a higher risk of treatment failure and 30-day mortality [7,15]. Unfortunately, data on the outcomes of different treatments of GSEF-BSI are scarce, and the outcomes of daptomycin in this setting have never been studied.

In our study, although the small sample size, a higher risk of treatment failure was found in patients treated with daptomycin. Furthermore, a higher incidence of 14-day mortality was observed, which was not statistically significant probably due to the low sample

size. Several reasons may explain these findings: daptomycin dosage, the breakpoints, and the risk of resistance development [14].

The optimal dosage of daptomycin for enterococcal bacteraemia remains unknown. It is likely that even with high doses (10–12 mg/kg/day) required pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets are unachievable without safety issues with MICs > 2 mg/L [14]. From a PK/PD perspective, a free drug area under the plasma concentration–time curve to MIC ratio (fAUC/MIC) > 27.43 h.mg/L has been associated with 30-day survival in low acuity patients [18,19]. A dose of 6 mg/kg/day achieved a probability target attainment (PTA) > 90% only with MICs ≤ 1 mg/L, whereas an optimal PTA for a MIC of 2 mg/L could only be achieved with 12 mg/kg/day [18]. Higher rates of microbiological failure and mortality have been reported in BSIs caused by *E. faecium* strains with daptomycin MIC 3–4 mg/L when treated with daptomycin [20,21]. In fact, two recent studies found that no dose presented an acceptable PTA against a MIC of 4 mg/L in the Monte Carlo simulation [22,23]. When MICs of 2–4 mg/L were analysed, a fixed dose of 1500 mg daily was needed for ≥ 90% PTA, but this dosage carried an undue risk of toxicity as was associated with an increased 24.5–80.5% risk of achieving a C_{min} ≥ 24.3 mg/L [24].

Based on these data, the CLSI revised the daptomycin breakpoints for *Enterococcus* spp. and established that all the MICs ≤ 4 mg/L should be reported as SDD (susceptible dose dependent), based on a dosage regimens of 8–12 mg/kg/day [25]. The EUCAST changed their breakpoints to insufficient evidence [14].

In our study the median daptomycin dose was near 8 mg/kg/day. Although this dose could play a role in the outcomes as doses > 9 mg/kg/day were related to a survival benefit and the risk of emergence of resistance [16,26,27], the CLSI recommends 8–12 mg/kg/day [25]. In addition, the median MIC was 1 mg/L, so this dosage may have been sufficient.

Another important drawback of daptomycin is the resistance development during the treatment, mainly due to changes in the *LiaFSR* regulatory system [28]. Eighty percent of *E. faecium* isolates with MICs between 3–4 mg/L harbour changes in this system, whereas these substitutions are rarely found in strains with lower MICs [28]. The size of the inoculum may also play a role [27].

To overcome these limitations, the use of combination therapy with β-lactams has been recommended based on in vitro data [29]. The treatment with these family of antibiotics may reduce the MIC to daptomycin, facilitating the achievement of optimal PK/PD indexes even in daptomycin-resistant strains, through the use of lower doses with an acceptable safety risk [28,29]. The addition of ampicillin to daptomycin resulted in bactericidal activity event at lower doses of daptomycin (8–10 mg/kg) in an in vitro biofilm model [28]. A murine model found that the addition of ampicillin in continuous infusion (but not ertapenem or ceftaroline) to daptomycin was effective, synergistic and prevented the development of resistance in the treatment of multidrug-resistant *E. faecium* infections [29]. Caution is nevertheless advised since the benefits of this synergy may be strain dependent and therefore not universal [28].

In our study, patients treated with vancomycin presented a higher incidence of side effects, mainly due to gastrointestinal side effects and nephrotoxicity. However, the need for treatment discontinuation was not different. The difference in the length of treatment may have played a role in these differences.

Based on the results of our study daptomycin was associated with limitations, and until evidence from randomised controlled clinical trials are available, vancomycin should be preferred over daptomycin for the treatment of GSEF-BSI. In cases of intolerance to glycopeptides, linezolid could be considered if a deep-seated infection (endocarditis, thrombophlebitis) is ruled out. Although some concerns have been raised due to its bacteriostatic activity, linezolid has proven to be similar to vancomycin in terms of effectiveness and safety in the treatment of GSEF-BSI or *Staphylococcus aureus* bacteraemia [6]. Dalbavancin and oritavancin are other potential options although clinical evidence on their use is still scarce [30–32]. Daptomycin should only be used in the treatment of GSEF-BSI

when no treatment options (glycopeptides, linezolid) remain available or deep-seated infections occur. In these exceptional cases, doses of up to 12 mg/kg/daily, a close toxicity and therapeutic drug monitoring, an appropriate MIC determination and combination with continuous infusion of ampicillin could be considered to try to optimize treatment outcomes.

This study presents several limitations. It consists of a non-randomised single-centre retrospective observational study, which is subject to their typical drawbacks. The indication bias could be present, although no significant differences were found in baseline characteristics excepting from renal function. We acknowledge that a propensity-score analysis would have improved the quality of our work, although the low sample size prevented us from carrying out such analysis. The existence of other potential confounding factors not registered must be also considered. As expected, a significant incidence of polymicrobial bacteraemia was observed which may have influenced the outcomes. However, due to the difficulty of finding patients with monomicrobial bacteraemia a mixed analysis was performed, with all the concomitant microorganisms appropriately treated. We also acknowledge the small sample size. However, we were limited by the incidence of this infection in our centre. The number of included patients was low compared to the number of years studied, but only 192 patients had at least one positive culture during the studied period. Of this population, 121 had to be discarded based on the exclusion criteria. Finally, throughout the entire period only 17 patients were treated with daptomycin. Although the power of the study is limited by its small sample size, the finding of statistically significant results suggests that these findings could be maintained with larger samples.

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Setting

This was a retrospective observational cohort study conducted from January 2006 to May 2018 at the Hospital del Mar, a 420-bed university tertiary care hospital located in Barcelona, Spain. The hospital includes two different intensive care units (ICU) with a program for renal transplantation. All patients were followed-up for 3 months by electronic records after hospital discharge or death. This study was reviewed and approved by the ethics committee of the institution and followed the Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement guidelines [33].

4.2. Participants

We identified all adult patients (>18 years) with at least 1 positive blood culture for GSEF through computer-generated microbiological data. Thereafter, electronic records were reviewed, and patients were selected if they were treated more than 48 h with glycopeptides (vancomycin/teicoplanin) or daptomycin according to the responsible physician criteria. Patients were excluded if they did not receive antibiotic therapy or if they received another antibiotic against GSEF. In patients with multiple episodes only the first episode was included.

Daptomycin, vancomycin and teicoplanin dosages were adjusted by the responsible physician according to the weight and renal function, with the possible recommendation of the infectious diseases' pharmacist or physician. Vancomycin plasmatic levels were performed throughout the study period and were adjusted by clinical pharmacists.

4.3. Variables and Data Sources

Epidemiological data included age, sex, body mass index, hospitalization ward (medical or surgical), site of acquisition (community-acquired, healthcare-associated or nosocomial [34]), underlying diseases and their severity according to Charlson index score [35], immunosuppression, neutropenia and presence of devices (vascular or urinary catheter, drainages). Clinical data included the source of bacteraemia, severity of illness and antimicrobial therapy. Severity of illness was assessed through the Pitt bacteraemia score [36], Sepsis-related Organ Failure Assessment [37], diagnosis of sepsis and septic shock according to the 2016 definitions [38] and need for mechanical ventilation on the day of the

episode. In terms of antimicrobial therapy, empirical therapy, definitive treatment, time to adequate therapy, length of definitive treatment and antibiotic-related adverse events were recorded. All the variables were obtained by reviewing the electronic chart records.

4.4. Definitions

Bacteraemia was defined according to the Centre for Disease Control and Prevention guidance [39]. Immunosuppression was considered in patients receiving chemotherapy, radiotherapy or other immunosuppressive drugs including corticosteroids during the previous month. The source of bacteraemia was defined following both clinical and microbiological criteria [39,40], and was classified into two groups: low risk (urinary tract, vascular catheter and biliary tract) and high risk (all the others) [41].

Empiric therapy was deemed appropriate when at least one of the antibiotics was active in vitro against *E. faecium* [41]. Time to adequate therapy was defined as the days until receiving an appropriate treatment.

Clinical cure was considered when patients presented a resolution of signs and symptoms of infection [13]. For this purpose, we also evaluated laboratory parameters as C-reactive protein, procalcitonin, leucocytes and neutrophils. Otherwise, treatment failure was defined as the need for treatment change due to the persistence of infection, death or toxicity [13]. Microbiological eradication was recorded when the last blood culture drawn after initiation of therapy was negative [13] or, if not available, when clinical cure/improvement were achieved [6]. Persistent bacteraemia was defined as the isolation of GSEF in blood cultures after > 72 h of adequate treatment and relapse was defined as the isolation of positive blood culture after documented clearance within 30 days of index culture [6]. Readmissions were recorded up to 3 months after the discharge. Side events were defined as the development of an adverse event proven or suspected to be related to the agent used after the initiation of the therapy [13]. Side effects were recorded according to the information available in the medical records or analytics. Renal toxicity was assessed through the RIFLE criteria [42], whereas thrombocytopenia was defined as the decrease in the platelet count to < 75% from the baseline [6]. Anaemia was considered when a reduction ≥ 2 g/dL in haemoglobin concentration was developed [6]. Creatine phosphokinases (CPK) were measured at the discretion of the responsible physician. CPK elevation was considered as an elevated value ≥ 3 times the upper limit of normal in those with normal baseline CPK and ≥ 5 times the in those with elevated baseline CPK [24].

The primary outcome was the assessment of clinical cure at the end of the treatment. Secondary outcomes included 14-day, 30-day and in-hospital mortality, time to defervescence (time until fever returns to normal temperature), microbiological eradication, relapse, and superinfection. Finally, hospital length of stay, readmission rates and treatment-related side effects were also recorded.

4.5. Microbiology

Polymicrobial bacteraemia was considered when at least 1 non *E. faecium* species were isolated from the same blood culture than the enterococci [43]. The appropriateness of antibiotic therapy against these concomitant microorganisms was recorded, considering adequate when was active in vitro.

The EUCAST clinical breakpoints were applied to determine the susceptibility to the different antimicrobials [17]. The full susceptibility test was performed by microdilution (MicroScan®, Mahwah, NJ, USA). The MIC of vancomycin, teicoplanin and daptomycin were confirmed by gradient diffusion (E-test, bioMérieux®, Marcy-l'Étoile, France).

4.6. Statistical Analysis

The sample size was limited by the low number of patients that received daptomycin over the study period. After the normality test of Kolmogorov–Smirnov, all the statistical analyses were performed with non-parametrical tests. In the case of categorical variables, these were presented as absolute numbers (percentages) and were compared using Fisher

exact tests. Continuous variables were described as median (Q1–Q3) and were analysed by Mann–Whitney U test. Multivariate analysis was performed using a forward stepwise logistic regression model.

A $p < 0.05$ was considered statistically significant in all the analyses. Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA).

5. Conclusions

Treatment with daptomycin compared to glycopeptides resulted in a lower clinical cure for GSEF-BSI, results that persisted after adjusting for confounding factors in the multivariate analysis. Treatment with this lipopeptide was also associated with a lower microbiological eradication. Both treatments showed a similar safety profile. Randomised controlled trials are needed to determine the role of daptomycin in the treatment of GSEF-BSI.

Author Contributions: Conceptualization, D.E.-E., L.S., J.P.H. and S.G.; methodology D.E.-E., L.S., J.P.H. and S.G.; software, J.P.H. and S.G.; validation, J.P.H. and S.G.; formal analysis, D.E.-E. and S.G.; investigation, D.E.-E., L.S., N.P., C.M.-O., J.P.H. and S.G.; resources, J.P.H. and S.G.; data curation, D.E.-E. and S.C.; writing—original draft preparation, D.E.-E.; writing—review and editing, D.E.-E., L.S., N.P., C.M.-O., J.P.H. and S.G.; visualization, D.E.-E. and S.G.; supervision, L.S., J.P.H. and S.G.; project administration, J.P.H. and S.G.; funding acquisition, J.P.H. and S.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethical Committee of Parc de Salut Mar (CEIC Parc de Salut Mar, registration n° 2018/8372/I).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective observational nature of the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy and ethical reasons.

Acknowledgments: This study is a part of a PhD program in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. García-Solache, M.; Rice, L.B. The enterococcus: A model of adaptability to its environment. *Clin. Microbiol. Rev.* **2019**, *32*, e00058–18. [[CrossRef](#)]
2. Pérez-García, A.; Landecho, M.F.; Beunza, J.J.; Conde-Estévez, D.; Horcajada, J.P.; Grau, S.; Gea, A.; Mauleón, E.; Sorli, L.; Gómez, J.; et al. Enterococcal bloodstream infection. Design and validation of a mortality prediction rule. *Int. J. Clin. Pract.* **2016**, *70*, 147–155. [[CrossRef](#)]
3. de Kraker, M.E.A.; Jarlier, V.; Monen, J.C.M.; Heuer, O.E.; van de Sande, N.; Grundmann, H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: Trends from the European antimicrobial resistance surveillance system. *Clin. Microbiol. Infect.* **2013**, *19*, 860–868. [[CrossRef](#)]
4. Matsumura, T.; Nagao, M.; Nakano, S.; Yamamoto, M.; Matsumura, Y.; Ichiyama, S. Enterococcal bacteraemia: Predictive and prognostic risk factors for ampicillin resistance. *Epidemiol. Infect.* **2018**, *146*, 2028–2035. [[CrossRef](#)]
5. Lester, C.H.; Sandvang, D.; Olsen, S.S.; Schönheyder, H.C.; Jarlöv, J.O.; Bangsbo, J.; Hansen, D.S.; Jensen, T.G.; Frimodt-Møller, N.; Hammerum, A.M. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 1203–1206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Echeverría-Esnal, D.; Sorli, L.; Prim, N.; Conde-Estévez, D.; Mateu-De Antonio, J.; Martín-Ontiyuelo, C.; Horcajada, J.P.; Grau, S. Linezolid vs. glycopeptides in the treatment of glycopeptide-susceptible *Enterococcus faecium* bacteraemia: A propensity score matched comparative study. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2019**, *54*, 572–578. [[CrossRef](#)]
7. Britt, N.S.; Potter, E.M.; Patel, N.; Steed, M.E. 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.* **2015**, *61*, 871–878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Arias, C.A.; Murray, B.E. The rise of the *Enterococcus*: Beyond vancomycin resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 266–278. [[CrossRef](#)]

9. European Centre for Disease Prevention and Control. *Data from ECDC Surveillance Atlas—Antimicrobial Resistance*; European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm, Sweden, 2021. Available online: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4> (accessed on 28 May 2021).
10. Bassetti, M.; Carnelutti, A.; Castaldo, N.; Peghin, M. Important new therapies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin. Pharmacother.* **2019**, *20*, 2317–2334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Kollef, M.H. Limitations of Vancomycin in the Management of Resistant Staphylococcal Infections. *Clin. Infect. Dis.* **2007**, *45*, S191–S195. [[CrossRef](#)]
12. Heidary, M.; Khosravi, A.D.; Khoshnood, S.; Nasiri, M.J.; Soleimani, S.; Goudarzi, M. Daptomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, 1–11. [[CrossRef](#)]
13. Balli, E.P.; Venetis, C.A.; Miyakis, S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58*, 734–739. [[CrossRef](#)]
14. Turnidge, J.; Kahlmeter, G.; Cantón, R.; MacGowan, A.; Giske, C.G. Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: A EUCAST position paper. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1039–1043. [[CrossRef](#)]
15. Patel, R.; Gallagher, J.C. Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Pharmacotherapy. *Ann. Pharmacother.* **2015**, *49*, 69–85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Chuang, Y.C.; Li, H.Y.; Chen, P.Y.; Lin, C.Y.; Wang, J.T.; Chen, Y.C.; Chang, S.C. Effect of daptomycin dose on the outcome of vancomycin-resistant, daptomycin-susceptible enterococcus faecium bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **2017**, *64*, 1026–1034. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Eucast Clinical Breakpoints. Available online: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf (accessed on 6 May 2021).
18. Avery, L.M.; Kuti, J.L.; Weisser, M.; Egli, A.; Rybak, M.J.; Zasowski, E.J.; Arias, C.A.; Contreras, G.A.; Chong, P.P.; Aitken, S.L.; et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-Treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *68*, 1650–1657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Satlin, M.J.; Nicolau, D.P.; Humphries, R.M.; Kuti, J.L.; Campeau, S.A.; Lewis, J.S.; Weinstein, M.P.; Jorgensen, J.H. Development of Daptomycin Susceptibility Breakpoints for *Enterococcus faecium* and Revision of the Breakpoints for Other Enterococcal Species by the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *70*, 1240–1246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Rello, J.; Campogiani, L.; Eshwara, V.K. Understanding resistance in enterococcal infections. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 353–356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Shukla, B.S.; Shelburne, S.; Reyes, K.; Kamboj, M.; Lewis, J.D.; Rincon, S.L.; Reyes, J.; Carvajal, L.P.; Panesso, D.; Sifri, C.D.; et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated with Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *62*, 1514–1520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Butterfield-Cowper, J.M. A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis to Dose Optimize Daptomycin in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: Is the Answer Fixed Dosing or Lowering Breakpoints? *Ann. Pharmacother.* **2021**, *55*, 846–855. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Santimaleeworagun, W.; Changpradub, D.; Thunyaharn, S.; Hemapanairoa, J. Optimizing the dosing regimens of daptomycin based on the susceptible dose-dependent breakpoint against vancomycin-resistant enterococci infection. *Antibiotics* **2019**, *8*, 245. [[CrossRef](#)]
24. Bhavnani, S.M.; Rubino, C.M.; Ambrose, P.G.; Drusano, G.L. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: Data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *50*, 1568–1574. [[CrossRef](#)]
25. Humphries, R.M. The New, New Daptomycin Breakpoint for *Enterococcus* spp. *J. Clin. Microbiol.* **2019**, *57*, e00600-19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Chuang, Y.-C.; Lin, H.-Y.; Chen, P.-Y.; Lin, C.-Y.; Wang, J.-T.; Chang, S.-C. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: Implications of daptomycin dose. *Clin. Microbiol. Infect.* **2016**, *22*, 890.e1–890.e7. [[CrossRef](#)]
27. Kebriaci, R.; Rice, S.A.; Singh, K.V.; Stamper, K.C.; Dinh, A.Q.; Rios, R.; Diaz, L.; Murray, B.E.; Munita, J.M.; Tran, T.T.; et al. Influence of inoculum effect on the efficacy of daptomycin monotherapy and in combination with β -lactams against daptomycin-susceptible enterococcus faecium harboring *liar* substitutions. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2018**, *62*, e00315-18. [[CrossRef](#)]
28. Jahanbakhsh, S.; Singh, N.B.; Yim, J.; Kebriaci, R.; Smith, J.R.; Lev, K.; Tran, T.T.; Rose, W.E.; Arias, C.A.; Rybak, M.J. Impact of daptomycin dose exposure alone or in combination with β -lactams or rifampin against vancomycin-resistant enterococci in an in vitro biofilm model. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2020**, *64*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Kebriaci, R.; Stamper, K.C.; Singh, K.V.; Khan, A.; Rice, S.A.; Dinh, A.Q.; Tran, T.T.; Murray, B.E.; Arias, C.A.; Rybak, M.J. Mechanistic Insights into the Differential Efficacy of Daptomycin plus β -Lactam Combinations against Daptomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *J. Infect. Dis.* **2020**, *222*, 1531–1539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Johnson, J.A.; Feeney, E.R.; Kubiak, D.W.; Corey, G.R. Prolonged use of oritavancin for vancomycin-resistant enterococcus faecium prosthetic valve endocarditis. *Open Forum Infect. Dis.* **2015**, *2*, 1–5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Mercurio, N.J.; Davis, S.L.; Zervos, M.J.; Herc, E.S. Combatting resistant enterococcal infections: A pharmacotherapy review. *Expert Opin. Pharmacother.* **2018**, *19*, 979–992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Dahesh, S.; Wong, B.; Nizet, V.; Sakoulas, G.; Tran, T.T.; Aitken, S.L. Treatment of multidrug-resistant vancomycin-resistant enterococcus faecium hardware-associated vertebral osteomyelitis with oritavancin plus ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2019**, *63*, 2622–2640. [[CrossRef](#)]
33. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**, *370*, 1453–1457. [[CrossRef](#)]
34. Cardoso, T.; Almeida, M.; Friedman, N.D.; Aragão, I.; Costa-Pereira, A.; Sarmiento, A.E.; Azevedo, L. Classification of healthcare-associated infection: A systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med.* **2014**, *12*, 40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **1987**, *40*, 373–383. [[CrossRef](#)]
36. Paterson, D.L.; Ko, W.-C.; Von Gottberg, A.; Mohapatra, S.; Casellas, J.M.; Goossens, H.; Mulazimoglu, L.; Trenholme, G.; Klugman, K.P.; Bonomo, R.A.; et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann. Intern. Med.* **2004**, *140*, 26–32. [[CrossRef](#)]
37. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G.; On Behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* **1996**, *22*, 707–710. [[CrossRef](#)]
38. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.-D.; Cooper-Smith, C.M.; et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **2016**, *315*, 801–810. [[CrossRef](#)]
39. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-Central Line Associated Bloodstream Infection). Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Atlanta, GA, USA, 2018. Available online: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (accessed on 6 May 2021).
40. Caballero-Granado, F.J.; Becerril, B.; Cuberos, L.; Bernabeu, M.; Cisneros, J.M.; Pachon, J. Attributable Mortality Rate and Duration of Hospital Stay Associated with Enterococcal Bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *32*, 587–594. [[CrossRef](#)]
41. Peña, C.; Suarez, C.; Ocampo-Sosa, A.; Murillas, J.; Almirante, B.; Pomar, V.; Aguilar, M.; Granados, A.; Calbo, E.; Rodríguez-Baño, J.; et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: A post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin. Infect. Dis.* **2013**, *57*, 208–216. [[CrossRef](#)]
42. Van Biesen, W.; Vanholder, R.; Lameire, N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *1*, 1314–1319. [[CrossRef](#)]
43. Conde-Estévez, D.; Sorli, L.; Morales-Molina, J.A.; Knobel, H.; Terradas, R.; Mateu-de Antonio, J.; Horcajada, J.P.; Grau, S. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2010**, *28*, 342–348. [[CrossRef](#)]



Resumen global de los resultados

5 RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

En el presente trabajo se han obtenido resultados acerca de la efectividad y seguridad de los diferentes antibióticos utilizados en la práctica clínica habitual frente a la bacteriemia por EfrASV.

Para comparar los resultados clínicos de los pacientes tratados con glucopéptidos y linezolid, se incluyeron inicialmente 105 pacientes que presentaron bacteriemia por EfrASV. Tras realizar el propensity-score matching, esta cohorte se redujo a un total de 56 pacientes (28 en el grupo de glucopéptidos y 28 en el de linezolid).

Al analizar los pacientes tratados con linezolid y glucopéptidos, principalmente vancomicina, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros evaluados: curación clínica al final del tratamiento (57,1% vs. 46,4%, $P=0,593$), curación clínica a los 14 días del episodio (21,4% vs. 21,4%, $P=1,000$), erradicación microbiológica (78,6 % vs. 71,4 %, $P=0,758$), mortalidad a los 30 días (28,6% vs. 42,9%, $P=0,403$) o estancia hospitalaria atribuible [18,0 (14,0-26,0) días vs. 17,0 (13,0-26,5) días, $P=0,924$].

Sin embargo, se observó una mayor mortalidad a los 7 días en los pacientes tratados con glucopéptidos, a pesar de que no alcanzó la significación estadística.

A nivel de seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, tampoco en los efectos adversos atribuibles ni en la necesidad de retirada del tratamiento

como consecuencia de estos efectos. Únicamente se observó una tendencia a un mayor número de efectos adversos gastrointestinales en el grupo de linezolid.

Por otro lado, también se analizaron los resultados clínicos de los pacientes tratados con glucopéptidos y daptomicina. Para ello, se incluyeron 71 pacientes, de los cuales 54 fueron tratados con glucopéptidos y 17 con daptomicina.

A pesar del limitado tamaño muestral, se observó una curación clínica al final del tratamiento significativamente mayor en los pacientes tratados con glucopéptidos en comparación con daptomicina (83,3% vs. 58,8%, $P=0,048$). Tras realizar el análisis multivariado, estas diferencias se mantuvieron y la curación clínica fue significativamente mejor en aquellos pacientes tratados con glucopéptidos. La erradicación microbiológica también fue significativamente mayor cuando se compararon ambos grupos (94,4% vs. 64,7%, $P=0,005$). Se observó una mayor mortalidad a los 14 días (1,9% vs. 11,8%, $P=0,140$), a los 30 días (13,2% vs. 23,5%, $P=0,443$) y una mayor estancia hospitalaria: [39 (21,6-61,3) días vs. 48,0 (29,0-112,5) días, $P=0,133$] en los pacientes tratados con daptomicina, aunque no se alcanzó la significación estadística.

A nivel de seguridad, no se observaron diferencias significativas en los efectos adversos estudiados, a pesar de que hubo un mayor número de toxicidad gastrointestinal y nefrotoxicidad en el grupo de los glucopéptidos.

6

Resumen global de la discusión

6 RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Desde nuestro conocimiento, los presentes artículos son los únicos trabajos publicados que han evaluado la efectividad y seguridad de las alternativas a los glucopéptidos en el tratamiento de la bacteriemia por EfRASV. A pesar de las limitaciones de ambos trabajos, se observó como linezolid podría ser una alternativa terapéutica adecuada a vancomicina en el tratamiento de estas infecciones, mientras que la utilización de daptomicina se asoció con un mayor riesgo de fracaso terapéutico.

No existen estudios que hayan comparado los resultados clínicos del tratamiento con linezolid y glucopéptidos en la bacteriemia por EfRASV. A nivel *in vitro*, un estudio murino demostró que esta oxazolidinona y vancomicina eran igualmente eficaces en un modelo de bacteriemia por *E. faecalis* (117).

La literatura disponible sobre las bacteriemias por EfRASV se ha centrado en cuestiones epidemiológicas, factores de riesgo y resultados clínicos, pero sin analizar el impacto del tratamiento antibiótico empleado. Además, existen otras limitaciones a la hora de interpretar y aplicar esos datos, ya que hay mucha heterogeneidad en relación a los tratamientos empleados y se utilizaron combinaciones de vancomicina con betalactámicos o aminoglucósidos cuya práctica está desaconsejada hoy en día (43,60,61). Por último, la sensibilidad a ampicilina fue variable y en muchos casos superior a la de nuestro medio, por lo que a diferencia de en España era posible la utilización de ampicilina (57,60,61,69).

En nuestro trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los resultados clínicos analizados. La mortalidad a los 30 días global fue de 35,7%, similar a lo reportado en estudios previos (43–45,56–58,61,63–69). Se observó una mortalidad a los 7 días superior en el grupo de vancomicina respecto al de linezolid, aunque no se alcanzó la significación estadística probablemente por el bajo número de pacientes.

La utilización de linezolid en bacteriemias siempre se ha visto cuestionada por su acción bacteriostática. En infecciones invasivas siempre se ha preferido la utilización de antibióticos bactericidas, debido a la creencia de que estos antibióticos pueden matar y eliminar las bacterias mientras que los bacteriostáticos únicamente inhiben su crecimiento (90). Sin embargo, en una revisión sistemática de 56 ensayos clínicos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los antibióticos bactericidas y bacteriostáticos en 49 ensayos, siendo el bacteriostático superior en 6 y el bactericida superior en uno (90). Además, linezolid se ha comparado frente a vancomicina o teicoplanina para el tratamiento de las bacteriemias por otros microorganismos Gram-positivos (incluyendo SARM), y en todos ellos se ha demostrado equivalente a los glucopéptidos (90,91). Todos estos datos justifican los resultados observados en nuestro trabajo.

En base a nuestros resultados y a la espera de los resultados de los ensayos clínicos, linezolid podría constituir una buena alternativa a los glucopéptidos en aquellos pacientes con insuficiencia renal o alergia. Así mismo, podría facilitar un paso más precoz a vía oral, lo que se asocia con numerosas ventajas (menor estancia hospitalaria o menor incidencia de bacteriemias de catéter)(118).

En el caso de daptomicina, de manera similar, desde nuestro conocimiento este es el primer estudio que analiza y compara la efectividad y seguridad de daptomicina con los glucopéptidos en el tratamiento de EfrASV.

Como se ha comentado previamente, los estudios existentes sobre las bacteriemias por EfrASV no han analizado los resultados clínicos de las diferentes pautas antibióticas, incluyendo daptomicina. En nuestro trabajo se observó un mayor riesgo de fracaso terapéutico cuando se comparó daptomicina con los glucopéptidos.

Existe controversia sobre el papel de daptomicina en el tratamiento de las bacteriemias por enterococos, principalmente basado en la evidencia disponible en el tratamiento de cepas resistentes a vancomicina (31). Dos meta-análisis de estudios retrospectivos observacionales demostraron un mayor riesgo de mortalidad a los treinta días con daptomicina en comparación con linezolid (73,74). Sin embargo, en el estudio retrospectivo con mayor número de pacientes incluidos los pacientes en tratamiento con daptomicina presentaron un menor riesgo de fracaso terapéutico y mortalidad a los treinta días (92).

Se han descrito diversas razones que justifican el posible riesgo de fallo terapéutico de daptomicina en el tratamiento de las bacteriemias por enterococos: las dosis empleadas, los puntos de corte y el riesgo de aparición de resistencias a lo largo del tratamiento (31).

Las dosis actualmente recomendadas en el tratamiento de esta entidad son inciertas. El documento del EUCAST postula que la utilización de las dosis habitualmente recomendadas de 10-12 mg/kg/24 horas probablemente sean insuficientes para el tratamiento de cepas con CMI > 2 mg/L (31). De hecho, en bacteriemias por *E. faecium* con CMI 3-4 mg/L se ha demostrado un mayor riesgo de fallo microbiológico y mortalidad (34,35,119). En el caso de CMI de 2 mg/L, únicamente una pauta de 12 mg/kg/24 horas permitiría alcanzar los objetivos terapéuticos (119).

En base a toda esta evidencia, el CLSI modificó su punto de corte de daptomicina para *E. faecium*, y estableció que CMI ≤ 4 mg/L deberían ser reportadas como sensibles dependientes de la dosis (31,120). El EUCAST modificó sus puntos de corte y los consideró como EI (31).

La mediana de dosis fue 7,8 (5,8–9,2) mg/kg/24 horas. A pesar de que estos datos podrían explicar un mayor riesgo de fracaso dado que dosis > 9 mg/kg/24 horas se han asociado con un menor riesgo de selección de resistencias y fallo terapéutico, esta evidencia se ha demostrado en cepas resistentes a vancomicina y no en cepas sensibles (75,121,122). De hecho, el documento de expertos publicado recientemente recomendaba dosis de 6-8 mg/kg/24 horas, y el CLSI de 8-12 mg/kg/24 horas (21,31,120). Además, en base a las CMI aisladas en nuestro trabajo, esta posología debería haber sido suficiente, si bien no se hicieron niveles plasmáticos que lo corroboren.

Otra de las posibles razones de fracaso terapéutico con daptomicina es la posibilidad de selección de resistencias durante el tratamiento,

principalmente debidos a mutaciones en el sistema *LiaFSR* (123). Hasta un 80 % de cepas con CMI 3-4 mg/L han demostrado presentar mutaciones a este nivel, mientras que en CMI menores estas sustituciones son menos prevalentes (123).

Todas estas consideraciones parecen justificar los resultados observados en nuestro estudio. Para poder sobreponerse a todas estas limitaciones, se ha postulado que la combinación de daptomicina con betalactámicos (principalmente ampicilina) podría disminuir la CMI a daptomicina, lo que permitiría una mayor probabilidad de alcanzar los objetivos PK/PD utilizando dosis más bajas con un mejor perfil de seguridad (32,123,124). Así mismo, esta combinación podría disminuir el riesgo de selección de resistencias (32,123,124). Esta sinergia parece ser dependiente de la mutación, ya que mientras que ha sido observada en cepas con mutaciones en *LiaFSR*, en cepas con mutaciones en *YycFG2* no se ha demostrado dicha sinergia (32).

A nivel de seguridad, se observó una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y nefrotoxicidad en el grupo de vancomicina, a pesar de que no se tradujo en una mayor retirada del tratamiento por este motivo.

Por todo ello, y a pesar de las limitaciones del presente estudio, el uso de daptomicina en la bacteriemia por EfrASV presentó un mayor riesgo de fracaso terapéutico. Son necesarios ensayos clínicos bien diseñados para determinar el posicionamiento de este fármaco en el tratamiento de esta entidad. Hasta entonces, este fármaco debería ser utilizado únicamente cuando no existan otras alternativas como linezolid o glucopéptidos, con dosis de 12

mg/kg/24 horas, una monitorización clínica estricta incluyendo niveles plasmáticos y la consideración de utilizarlo de manera combinada con ampicilina.

Este trabajo presenta numerosas limitaciones. En primer lugar, el hecho de tratarse de estudios retrospectivos observacionales, no randomizados, está sujeto a numerosos sesgos de indicación y de selección, que han intentado minimizarse mediante el empleo del propensity-score matching. En el trabajo de daptomicina no se pudo realizar esta técnica dado el bajo número de pacientes, por lo que se ajustó mediante el análisis multivariado. En cualquier caso, no es descartable la presencia de otros posible factores confusores. En segundo lugar, dada la dificultad de seleccionar pacientes con bacteriemia monomicrobiana, se incluyeron pacientes con bacteriemia polimicrobiana. A pesar de que este hecho pudo afectar los resultados, la prevalencia de la bacteriemia polimicrobiana y de los microorganismos aislados fue similar, y todos los microorganismos concomitantes fueron adecuadamente tratados. Finalmente, el tamaño muestral es reducido, lo que también supone una limitación relevante.



Conclusiones

7 CONCLUSIONES

1. La utilización de linezolid podría ser una alternativa terapéutica efectiva y segura al empleo de glucopéptidos en el tratamiento de la bacteriemia por *E. faecium* resistente a ampicilina y sensible a glucopéptidos.
2. El empleo de daptomicina se asoció con un mayor riesgo de fracaso terapéutico. El uso de este antibiótico debería ser limitado, y en caso necesario utilizarlo en las condiciones adecuadas y con una estricta observación.
3. Es necesario validar los resultados observados en estos trabajos mediante ensayos clínicos bien diseñados.

8

Futuras líneas de Investigación

8 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis pone de manifiesto la ausencia de evidencia de calidad en el tratamiento de la bacteriemia por EfrASV, por lo que en primer lugar son necesarios ensayos clínicos correctamente diseñados que confirmen la evidencia disponible en estos estudios observacionales.

El empleo de linezolid en este contexto podría ser interesante dado el potencial paso a vía oral, aunque sería necesario disponer de estudios específicos que avalen esta práctica, de manera similar a lo que se dispone en bacteriemias estafilocócicas. Dado que el incremento en la utilización de linezolid se ha asociado con un mayor riesgo de resistencias, principalmente en estafilococos, estaría indicado también estudiar cuál es el potencial impacto de este uso en la resistencia de los EfrASV de nuestro medio.

La utilidad de daptomicina en esta entidad también debe ser determinada en los ensayos clínicos. Así mismo, futuros estudios deberían abordar la determinación de la posología más adecuada, la necesidad de monitorización de niveles plasmáticos, así como la necesidad del tratamiento combinado.

Desde el punto de vista de optimización del tratamiento antimicrobiano global, teniendo en cuenta el entorno actual de enfermedades infecciosas donde se realizan tratamientos de menor duración, sería interesante determinar la duración de tratamiento más apropiada en esta entidad, que garantice la mayor efectividad clínica con el menor riesgo de efectos adversos.

Otro de las cuestiones que también se deberían abordar es si la alta mortalidad presente en las bacteriemias por *E. faecium* es atribuible al enterococo o a otras causas. Así mismo, sería interesante terminar de dilucidar la importancia de la terapia empírica adecuada en estas infecciones, dada la repercusión que tendría en los tratamientos empíricos y el potencial riesgo de efectos adversos y selección de resistencias.

Por último, otra posible línea incluiría el estudio de la utilidad de los nuevos lipoglucopeptidos en el tratamiento de estas infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genus: *Enterococcus* [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.bacterio.net/genus/enterococcus#r>
2. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: Beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266–78.
3. Freitas AR, Pereira AP, Novais C, Peixe L. Multidrug-resistant high-risk *Enterococcus faecium* clones: can we really define them? *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1):106227.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–27.
5. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1079–81.
6. García-Solache M, Rice LB. The enterococcus: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):1–28.
7. Lee T, Pang S, Abraham S, Coombs GW. Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;16:36–47.
8. Gao W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Curr Opin Microbiol*. 2018;41:76–82.
9. Galloway-Peña J, Roh JH, Latorre M, Qin X, Murray BE. Genomic and SNP analyses demonstrate a distant separation of the hospital and community-associated clades of *enterococcus faecium*. *PLoS One*. 2012;7(1):e30187.
10. Montealegre MC, Roh JH, Rae M, Davlieva MG, Singh K V., Shamoo Y, et al. Differential Penicillin-Binding Protein 5 (PBP5) levels in the *enterococcus faecium* clades with

- different levels of ampicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(1):e02034-16.
11. Krawczyk B, Wityk P, Gałęcka M, Michalik M. The many faces of enterococcus spp.—commensal, probiotic and opportunistic pathogen. *Microorganisms.* 2021;9(9):1–20.
 12. Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infect Dis Clin North Am.* 2020;34(4):751–71.
 13. Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Schønheyder HC, Jarløv JO, Bangsbo J, et al. Emergence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1203–6.
 14. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogen.* 2021;10(10):1310.
 15. Jubeh B, Breijyeh Z, Karaman R. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. *Molecules.* 2020;25(12):1–22.
 16. Cattoir V, Giard J-C. Antibiotic resistance in *Enterococcus faecium* clinical isolates. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(2):239–48.
 17. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cited 2021 Nov 13]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
 18. Pfaller MA, Mendes RE, Duncan LR, Flamm RK, Sader HS. Activity of dalbavancin and comparator agents against Gram-positive cocci from clinical infections in the USA and Europe 2015–16. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2748–56.
 19. Carvalhaes C, Sader HS, Streit JM, Castanheira M, Mendes RE. Activity of Oritavancin Against Gram-positive Pathogens Causing Bloodstream Infections in the United States Over 10 Years: Focus on Drug-Resistant Enterococcal Subsets (2010-2019). *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;In press.

20. Dadashi M, Sharifian P, Bostanshirin N, Hajikhani B, Bostanghadiri N, Khosravi-Dehaghi N, et al. The Global Prevalence of Daptomycin, Tigecycline, and Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Strains From Human Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8:1–10.
21. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):364–71.
22. Kessel J, Bender J, Werner G, Griskaitis M, Herrmann E, Lehn A, et al. Risk factors and outcomes associated with the carriage of tigecycline- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect*. 2021;82(2):227–34.
23. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):59–65.
24. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(10):1221–36.
25. Kellogg SL, Little JL, Hoff JS, Kristich CJ. Requirement of the CroRS Two-Component System for Resistance to Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(5):1–11.
26. Adamecz Z, Nielsen KL, Kirkby NS, Frimodt-Møller N. Aminoglycoside resistance genes in *Enterococcus faecium*: Mismatch with phenotype. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(8):2215–7.
27. ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) Annual Epidemiological Report for 201 Annual Epidemiological Report for 201 Annual Epidemiological Report for 201Annual Epidemiological Report for 201Annual Epidemiological Report for 201Annual Epidemiolog. *Antimicrob Resist EU/EEA*. 2020;174(14):341.
28. Butler MS, Hansford KA, Blaskovich MAT, Halai R, Cooper MA. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):631–44.

29. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci.* 2020;29(3):654–69.
30. Guskey MT, Pharm D, Tsuji BT, Pharm D. A Comparative Review of the Lipoglycopeptides: Oritavancin, Dalbavancin, and Telavancin. *Pharmacotherapy.* 2010;30(1):80–94.
31. Turnidge J, Kahlmeter G, Cantón R, MacGowan A, Giske CG. Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(8):1039–43.
32. Diaz L, Tran TT, Munita JM, Miller WR, Rincon S, Carvajal LP, et al. Whole-genome analyses of *Enterococcus faecium* isolates with diverse daptomycin MICs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4527–34.
33. Munita JM, Panesso D, Diaz L, Tran TT, Reyes J, Wanger A, et al. Correlation between mutations in *liaFSR* of *enterococcus faecium* and MIC of daptomycin: Revisiting daptomycin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4354–9.
34. Shukla BS, Shelburne S, Reyes K, Kamboj M, Lewis JD, Rincon SL, et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated with Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clin Infect Dis.* 2016;62(12):1514–20.
35. Rello J, Campogiani L, Eshwara VK. Understanding resistance in enterococcal infections. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):353–6.
36. Allen GP, Bierman BC. In vitro analysis of resistance selection by linezolid in vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(1):21–4.
37. Moure Z, Lara N, Marín M, Sola-Campoy PJ, Bautista V, Gómez-Bertomeu F, et al. Interregional spread in Spain of linezolid-resistant *Enterococcus* spp. isolates carrying the *optrA* and *poxtA* genes. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105977.

38. Càmara J, Camoez M, Tubau F, Pujol M, Ayats J, Ardanuy C, et al. Detection of the Novel *optrA* Gene among Linezolid-Resistant Enterococci in Barcelona, Spain. *Microb Drug Resist.* 2019;25(1):87–93.
39. Cattoir V, Isnard C, Cosquer T, Odhiambo A, Bucquet F, Guérin F, et al. Genomic analysis of reduced susceptibility to Tigecycline in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):239–44.
40. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(9):979–92.
41. Goh HMS, Yong MHA, Chong KKL, Kline KA. Model systems for the study of Enterococcal colonization and infection. *Virulence.* 2017;8(8):1525–62.
42. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: Trends from the European antimicrobial resistance surveillance system. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(9):860–8.
43. Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-De Antonio J, et al. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):342–8.
44. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JUS. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(7):1078–83.
45. Pinholt M, Østergaard C, Arpi M, Bruun NE, Schønheyder HC, Gradel KO, et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: A population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):145–51.
46. Kim SH, Kim KH, Kim H Bin, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob*

- Agents Chemother. 2008;52(1):192–7.
47. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston K V., Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):1–10.
 48. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30: 2019 Informe España. *Estud EPiNE* [Internet]. 2019;33–6. Available from: [https://epine.es/api/documento-publico/2019 EPINE Informe España 27112019.pdf/reports-esp%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006%0Ahttps://doi.org/1](https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20España%2027112019.pdf/reports-esp%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.cirp.2016.06.001%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.055%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.ijfatigue.2019.02.006%0Ahttps://doi.org/1)
 49. SEMICYUC. Estudio Nacional De Vigilancia De Infección Nosocomial (Envin-Helics) 2016. *Envin-Helics* [Internet]. 2016; Available from: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci_informe_2016.pdf%0Ahttp://hws.vhebron.net/envin-helics/
 50. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, Gimeno Costa RR, Gracia Arnillas MP, Seijas Betolaza I, et al. Estudio Nacional De Vigilancia De Infección Nosocomial (Envin-Helics) 2019. *Envin-Helics* [Internet]. 2019; Available from: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci_informe_2016.pdf%0Ahttp://hws.vhebron.net/envin-helics/
 51. Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodríguez A, Andaluz Ojeda D, Martín-Loeches I, Díaz E, et al. Manejo de las complicaciones infecciosas asociadas con la infección por coronavirus en pacientes graves ingresados en UCI. *Med Intensiva.* 2021;In press.
 52. SEMICYUC. Estudio Nacional De Vigilancia De Infección Nosocomial (Envin-Helics) 2020. 2020;
 53. Giacobbe DR, Labate L, Tutino S, Baldi F, Russo C, Robba C, et al. Enterococcal bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19: a case series. *Ann Med.*

- 2021;53(1):1779–86.
54. Matsumura T, Nagao M, Nakano S, Yamamoto M, Matsumura Y, Ichiyama S. Enterococcal bacteraemia: Predictive and prognostic risk factors for ampicillin resistance. *Epidemiol Infect.* 2018;146(16):2028–35.
 55. Maillard O, Corvec S, Dantal J, Reynaud A, Lucet JC, Bémer P, et al. Emergence of high ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in a kidney transplant ward: Role of antibiotic pressure and cross transmission. *Microb Drug Resist.* 2010;16(2):123–8.
 56. Fortún J, Coque TM, Martín-Dávila P, Moreno L, Cantón R, Loza E, et al. Risk factors associated with ampicillin resistance in patients with bacteraemia caused by *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(6):1003–9.
 57. Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Church DL, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for *Enterococcus* spp. blood stream infections: A population-based study. *Int J Infect Dis.* 2014;26:76–82.
 58. Hamada Y, Magarifuchi H, Oho M, Kusaba K, Nagasawa Z, Fukuoka M, et al. Clinical features of enterococcal bacteremia due to ampicillin-susceptible and ampicillin-resistant enterococci: An eight-year retrospective comparison study. *J Infect Chemother.* 2015;21(7):527–30.
 59. Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(1):46–65.
 60. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachón J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):587–94.
 61. McBride SJ, Upton A, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia—a five-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(1):107–14.

62. Royo-Cebrecos C, Gudiol C, García J, Tubau F, Laporte J, Ardanuy C, et al. Characteristics, aetiology, antimicrobial resistance and outcomes of bacteraemic cholangitis in patients with solid tumours: A prospective cohort study. *J Infect.* 2017;74(2):172–8.
63. Zhang Y, Du M, Chang Y, Chen L an, Zhang Q. Incidence, clinical characteristics, and outcomes of nosocomial *Enterococcus* spp. bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: A four-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6(1):73.
64. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, Kramer DJ, Fung JJ, Pinna AD, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin- resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis.* 1996;22(4):663–70.
65. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, Deinhart JA, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000;36(3):145–58.
66. DiazGranados 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.
67. Conde-Estévez D, Grau S, Albanell J, Terradas R, Salvadó M, Knobel H. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin- susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(1):103–8.
68. Gudiol C, Ayats J, Camoez M, Domínguez MÁ, García-Vidal C. Increase in Bloodstream Infection Due to Vancomycin-Susceptible *Enterococcus faecium* in Cancer Patients: Risk Factors, Molecular Epidemiology and Outcomes. *PLoS One.* 2013;8(9):74734.
69. Martínez-Odriozola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macías A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-

- Baquedaño C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: Estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(8):503–7.
70. Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ. Time is of the essence: The impact of delayed antibiotic therapy on patient outcomes in hospital-onset enterococcal bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1242–50.
71. Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD. Enterococcal bacteremia: To treat or not to treat, a reappraisal. *Rev Infect Dis*. 1991;13(4):600–5.
72. Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of Combination Antimicrobial Therapy for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infections: Review of the Current Evidence. *Pharmacotherapy*. 2017;37(5):579–92.
73. 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.
74. Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49(1):69–85.
75. Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):890.e1-890.e7.
76. 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;14(1):687.
77. Biswas PP, Dey S, Sen A, Adhikari L. Molecular characterization of virulence genes in vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococci. *J Glob Infect Dis*. 2016;8(1):16–24.

78. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2601–9.
79. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):292–301.
80. Aljutayli A, Marsot A, Nekka F. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part I: In Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):671–98.
81. Jumah MT Bin, Vasoo S, Menon SR, De PP, Neely M, Teng CB. Pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of vancomycin efficacy in enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3):e01602-17.
82. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: An exposure toxicity meta-Analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(10):2725–34.
83. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the *Pediatr. Am J Heal Pharm*. 2020;77(11):835–63.
84. Eucast Clinical Breakpoints [Internet]. [cited 2021 May 6]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf
85. Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):696–705.
86. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459–69.
87. Alvarez-Arango S, Ogunwole SM, Sequist TD, Burk CM,

- Blumenthal KG. Vancomycin Infusion Reaction — Moving beyond “Red Man Syndrome.” *N Engl J Med.* 2021;384(14):1283–6.
88. Davey PG, Williams AH. A review of the safety profile of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27:69–73.
89. Bialvaei AZ, Rahbar M, Yousefi M, Asgharzadeh M, Kafil HS. Linezolid: A promising option in the treatment of Gram-positives. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):354–64.
90. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the Myth of “Static vs Cidal”: A Systemic Literature Review. *Clin Infect Dis.* 2018;66(9):1470–4.
91. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(4):S55–62.
92. 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.* 2015;61(6):871–8.
93. Shi C, Xia J, Ye J, Xie Y, Jin W, Zhang W, et al. Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;In press.
94. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: A review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759–67.
95. Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1315–21.
96. Riccardi N, Monticelli J, Antonello RM, Di Lallo G, Frezza D, Luzzati R, et al. Therapeutic Options for Infections due to vanB Genotype Vancomycin-Resistant Enterococci. *Microb Drug Resist.* 2021;27(4):536–45.
97. Zhang SH, Zhu ZY, Chen Z, Li Y, Zou Y, Yan M, et al.

- Population pharmacokinetics and dosage optimization of linezolid in patients with liver dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00133-20.
98. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127–53.
 99. Salavert Lletí M, García-Bustos V, Ruiz LM, Cabañero-Navalon MD. Tedizolid: New data and experiences for clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34:22–5.
 100. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(1):1–11.
 101. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: Data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(12):1568–74.
 102. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016;9:47–58.
 103. Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(12):4255–60.
 104. Kinnear CL, Patel TS, Young CL, Marshall V, Newton DW, Read AF, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Within- and Between-Patient Daptomycin Resistance Evolution in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;63(4):e01800-18.
 105. Egli A, Schmid H, Kuenzli E, Widmer AF, Battegay M, Plagge H, et al. Association of daptomycin use with resistance development in *Enterococcus faecium* bacteraemia—a 7-year individual and population-based analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):118.e1-118.e7.

106. Peterson LR. A review of tigecycline - the first glycylycylcline. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(SUPPL. 4):S215–22.
107. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):1963–71.
108. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning | FDA [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline>
109. Cercenado E. Espectro antimicrobiano de dalbavancina. Mecanismo de acción y actividad in vitro frente a microorganismos Gram positivos. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2017;35(1):9–14.
110. Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Longitudinal (2001-14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010-13) analysis of oritavancin in vitro potency. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3453–8.
111. Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*. 2016;5(1):1–15.
112. Mendes RE, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Distribution of main Gram-positive pathogens causing bloodstream infections in United States and European hospitals during the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010–2016): concomitant analysis of oritavancin in vitro activity. *J Chemother*. 2018;30(5):280–9.
113. Yan Q, Karau MJ, Patel R. In vitro activity of oritavancin against planktonic and biofilm states of vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91(4):348–50.
114. Neudorfer K, Schmidt-Malan SM, Patel R. Dalbavancin is

- active in vitro against biofilms formed by dalbavancin-susceptible enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(1):58–63.
115. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):571–7.
 116. Barber KE, King ST, Stover KR, Pogue JM. Therapeutic options for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(3):363–77.
 117. Miyazaki S, Fujikawa T, Kobayashi I, Matsumoto T, Tateda K, Yamaguchi K. The in vitro and in vivo antibacterial characterization of vancomycin and linezolid against vancomycin-susceptible and -resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(6):971–4.
 118. Mouwen A-MMA, Dijkstra JA, Jong E, Buijtels PCAM, Paskerde Jong PCM, Nagtegaal JE. Early switching of antibiotic therapy from intravenous to oral using a combination of education, pocket-sized cards and switch advice: A practical intervention resulting in reduced length of hospital stay. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(1):105769.
 119. Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egli A, Rybak MJ, Zasowski EJ, et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It is time to change the breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):1650–7.
 120. Humphries RM. The New, New Daptomycin Breakpoint for *Enterococcus* spp. *J Clin Microbiol*. 2019;57:e00600-19.
 121. Chuang YC, Li HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chen YC, et al. Effect of daptomycin dose on the outcome of vancomycin-resistant, daptomycin-susceptible enterococcus faecium bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017;64(8):1026–34.
 122. Kebriaei R, Rice SA, Singh K V, Stamper KC, Dinh AQ, Rios R, et al. Influence of inoculum effect on the efficacy of daptomycin monotherapy and in combination with -lactams against daptomycin-susceptible enterococcus faecium harboring liasr substitutions. *Antimicrob Agents Chemother*.

2018;62(8):e00315-18.

123. Jahanbakhsh S, Singh NB, Yim J, Kebriaei R, Smith JR, Lev K, et al. Impact of daptomycin dose exposure alone or in combination with β -lactams or rifampin against vancomycin-resistant enterococci in an in Vitro biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):1–12.
124. Kebriaei R, Stamper KC, Singh K V., Khan A, Rice SA, Dinh AQ, et al. Mechanistic Insights into the Differential Efficacy of Daptomycin plus β -Lactam Combinations against Daptomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *J Infect Dis.* 2020;222(9):1531–9.