



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Análisis de dalbavancina en modelos experimentales

Óscar Murillo<sup>a,\*</sup> y Cristina El-Haj<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup>Laboratorio de Infección Experimental, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Dalbavancina  
Modelos animales  
In vivo  
Lipoglucopeptido

Las infecciones producidas por microorganismos Gram positivos multiresistentes siguen siendo un problema clínico de gran relevancia, por lo que la incorporación de nuevos antibióticos en este ámbito es siempre deseable. Dalbavancina es un lipoglucopeptido con una prolongada vida media que permite largos intervalos entre sus dosificaciones. A nivel experimental, su actividad ha sido evaluada con una miscelánea de modelos y de microorganismos, hecho que limita las conclusiones que pueden extraerse, si bien la mayor experiencia se ha obtenido en la infección producida por *Staphylococcus aureus*. Globalmente, dalbavancina ha mostrado una eficacia dependiente de la concentración, y los parámetros farmacodinámicos concentración máxima/concentración mínima inhibitoria y área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria son los que mejor explican su actividad. En estos modelos experimentales, dalbavancina ha presentado una buena difusión, una prolongada vida media en todas las especies animales y una eficacia mayoritariamente similar a los glucopeptidos previos mediante el uso de dosis menores con intervalos de administración alargados. De forma destacable, la eficacia de dalbavancina no se ha visto alterada por el grado de resistencia a meticilina o de sensibilidad a glucopeptidos de *S. aureus*. En el caso particular de las infecciones estafilocócicas consideradas de "difícil tratamiento" (p. ej., endocarditis, infecciones de cuerpo extraño), un intervalo adecuado entre las administraciones y una dosificación elevada parecen tener un papel relevante en la eficacia de dalbavancina. Con todo, los modelos experimentales aún deberían aportar un mayor conocimiento de este nuevo antibiótico, para orientar la investigación clínica y determinar el papel que dalbavancina debe tener en el tratamiento de distintas infecciones y microorganismos Gram positivos.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Analysis of dalbavancin in animal models

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Dalbavancin  
Animal models  
In vivo  
Lipoglycopeptide

Multiresistant Gram-positive infections continue to pose a major clinical challenge and the development of new antibiotics is always desirable. Dalbavancin is a lipoglycopeptide with a prolonged half-life that allows long dosing intervals. In experimental models, its activity has been evaluated in distinct models and microorganisms, which limits the conclusions that can be drawn; however, the largest number of studies have been conducted in *Staphylococcus aureus* infection. Overall, dalbavancin has shown concentration-dependent efficacy and the parameters best explaining its activity are maximal pharmacodynamic concentration/minimal inhibitory concentration and the area under the curve/minimal inhibitory concentration. In these experimental models, dalbavancin has shown good distribution, a prolonged half-life in all animal species and efficacy that is mostly similar to that of previous glycopeptides but with lower doses and with longer dosing intervals. Of note, the efficacy of dalbavancin is not altered by methicillin resistance or the glycopeptide sensitivity of *S. aureus*. In the case of difficult-to-treat staphylococcal infections (eg, endocarditis, foreign body infections), an adequate dosing interval and high dosage seem to play an important role in the efficacy of the drug. All in all, experimental models can still provide greater knowledge of this new antibiotic to guide clinical research and determine its role in the treatment of distinct infections produced by Gram-positive microorganisms.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: omurillo@bellvitgehospital.cat (O. Murillo).

## Introducción

Dalbavancina, un lipogluco péptido con una prolongada semivida en suero, ha sido evaluada a nivel experimental con modelos animales centrados en estudios farmacodinámicos (PD) o bien en estudios de eficacia *in vivo*<sup>1-5</sup>. En este capítulo se resume brevemente alguno de los resultados más relevantes de los primeros estudios (para más información ver también el capítulo “Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos”) y se dedica una mayor atención a los estudios de eficacia de dalbavancina en diversos modelos experimentales animales.

## Modelos experimentales farmacodinámicos

El trabajo más completo en este ámbito fue realizado por Andes y Craig<sup>4</sup>, que estudiaron los parámetros PD de dalbavancina y su relación con la eficacia frente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* con distintos grados de resistencia a meticilina y penicilina, respectivamente. Para ello se administraron diversas dosis de dalbavancina en un rango de 0,6 a 10 mg/kg en el caso de neumococo y de 5 a 80 mg/kg para *S. aureus*. Los autores usaron 2 modelos experimentales murinos, uno de infección en tejidos blandos del muslo y otro de neumonía, y con ellos estudiaron la influencia que pudiera tener la localización de la infección en la actividad de dalbavancina. Los resultados obtenidos mostraron que la actividad bactericida de dalbavancina fue dependiente de la dosis para los 2 microorganismos estudiados, y que los parámetros PD de concentración máxima ( $C_{max}$ )/concentración mínima inhibitoria (CMI) y de área bajo la curva (AUC)/CMI fueron los que mejor se correlacionaron con la eficacia de este antibiótico. De forma interesante, los autores destacan que las dosis de dalbavancina necesarias para tener una eficacia similar fueron unas 10 veces menores para *S. pneumoniae* respecto a las usadas frente a *S. aureus*. En ambos casos, el grado de resistencia a penicilina (en el neumococo) o a meticilina (en *S. aureus*) no influyó en los parámetros PD requeridos para la eficacia final de dalbavancina. Por otra parte, en la evaluación de la eficacia del antibiótico según el tipo de infección, los autores concluyeron que la relación “dosis-eficacia” fue prácticamente idéntica en el pulmón de los animales (modelo de neumonía) y en el suero y tejidos blandos. Con todo ello, el valor de  $AUC_{24h}/CMI$  que se asoció con eficacia frente a los 2 microorganismos estudiados estuvo en el rango de 100 a 300.

Finalmente, los autores destacan que la característica de actividad “dependiente de la dosis” de dalbavancina va a favor del uso de dosis

suficientes administradas de forma menos frecuente, para conseguir una eficacia optimizada. En concreto, los autores indican que una dosis única de 1 g de dalbavancina en humanos, que produce un valor de AUC de fármaco libre (no unida a proteínas) de 1.500 mg·h/l y unas concentraciones valle de 2 µg/ml después de 1 semana de ser administrado, garantizaría alcanzar los valores PD óptimos identificados en su estudio.

## Modelos animales de evaluación de eficacia

La actividad de dalbavancina en este contexto se ha evaluado utilizando diversos modelos experimentales: infección aguda diseminada-septicemia, neumonía, endocarditis, infección asociada a cuerpo extraño, etc. Asimismo, la eficacia de este antibiótico se ha estudiado frente a distintos microorganismos, si bien la mayor experiencia se ha acumulado con *S. aureus*. Otros microorganismos utilizados han sido *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos (*S. pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*) y *Enterococcus faecalis*. Esta variabilidad de infecciones y de microorganismos utilizados limita, en parte, las conclusiones que pueden extraerse de estos trabajos. Una característica común a todas las especies animales utilizadas es que dalbavancina presenta una vida media más elevada que la diferencia de los comparadores usados en estos estudios.

Con el fin de analizar más detalladamente los trabajos experimentales realizados con dalbavancina (tabla 1), se describen sus resultados frente a las diversas infecciones causadas por estafilococos (en especial *S. aureus*) y frente a la infección experimental producida por el resto de microorganismos, siguiendo el siguiente esquema:

1. Eficacia de dalbavancina frente a la infección experimental estafilocócica.

- Infección de partes blandas.
- Sepsis y endocarditis.
- Infección asociada a cuerpo extraño.

2. Eficacia de dalbavancina frente a otros microorganismos.

### Infección experimental estafilocócica

*Infección de partes blandas.* Jabes et al utilizaron un modelo en ratas de infección localizada subcutánea producida por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y resistente a meticilina (SARM)<sup>6</sup>. Con él se

**Tabla 1**

Resumen de los estudios que han evaluado la actividad de dalbavancina en modelos animales experimentales

Microorganismo	Modelo de infección	Comparadores	Evaluación	Referencia
<i>Estafilococos</i>				
SASM, SARM	Partes blandas	Vancomicina, linezolid	Eficacia	6
SASM, <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Sepsis (ratones IC e IS)	Vancomicina, teicoplanina	Eficacia	7
SARM, <i>S. epidermidis</i>	Endocarditis	Vancomicina, teicoplanina	Eficacia	7
SARM, GISA	Endocarditis	No	Eficacia y resistencia	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	Profilaxis infección cuerpo extraño	Vancomicina	Eficacia	9
SARM	Infección cuerpo extraño	Rifampicina y combinación	Eficacia y resistencia	10
<i>Otros</i>				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (sensible a penicilina y resistente a penicilina)	Neumonía	Penicilina G	Eficacia	7
<i>S. pneumoniae</i>	Sepsis (ratones IC e IS)	Vancomicina, teicoplanina	Eficacia	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	Sepsis (ratones IC e IS)	Vancomicina, teicoplanina	Eficacia	7
<i>Bacillus anthracis</i>	Ántrax	Ciprofloxacino	Eficacia	11

GISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a gluco péptidos; IC: inmunocompetentes; IS: inmunosuprimidos; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5672045>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5672045>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)