



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Dalbavancina: parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

José Ramón Azanza^{a,*}, Belén Sádaba^a y Joana Reis^b

^aServicio de Farmacología Clínica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^bServicio de Farmacología Clínica y Unidad de Ensayos Clínicos, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Dalbavancina
Farmacocinética
Farmacocinético/farmacodinámico

La dalbavancina es un nuevo antibiótico lipoglucopeptido de tamaño de estructura elevado, lo que condiciona su perfil farmacocinético. No se absorbe tras la administración por vía oral, por lo que se administra por vía intravenosa. Su distribución se produce a través del líquido extracelular, alcanzando concentraciones adecuadas en piel, hueso, líquido de bñster y sinovial. Circula en plasma unido a proteínas en proporción muy elevada. Las concentraciones en tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo (LCR) son inadecuadas. Se elimina de forma mixta a través de metabolismo no microsomal con metabolitos inactivos, y renal por filtración glomerular. La eliminación se produce a una velocidad muy reducida, tal y como señala el valor de su aclaramiento y su semivida de eliminación terminal, que supera las 300 h. Esta circunstancia supone la permanencia en el plasma y los tejidos de concentraciones adecuadas durante un prolongado período y justifica la pauta posológica a utilizar: 1 g la primera dosis y 500 mg la segunda, que se administra 7 días después de la primera. La farmacocinética es lineal y presenta escasa variabilidad intra e interindividual. No está implicado en interacciones farmacocinéticas. No son necesarios ajustes de dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a 79 ml/min). No se requieren ajustes de dosis para pacientes que reciben regularmente hemodiálisis programada (3 veces por semana) y puede administrarse sin tener en cuenta los tiempos de hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal crónica, cuyo aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min y que no están recibiendo regularmente hemodiálisis programada, la dosis recomendada debe reducirse a 750 mg por semana, seguido 1 semana más tarde de 375 mg. No parece necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática ni en ancianos, mientras que en niños no se dispone de información sobre la dosificación más apropiada. El parámetro farmacocinético/farmacodinámico que mejor describe la eficacia de dalbavancina es la relación área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria.

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

Dalbavancin: pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters

ABSTRACT

Keywords:

Dalbavancin
Pharmacokinetics
Pharmacokinetics/pharmacodynamics

Dalbavancin is a new lipoglycopeptide antibiotic whose structure influences its pharmacokinetic profile. It is not absorbed after oral administration and is therefore administered intravenously. It is distributed through intracellular fluid, reaching adequate concentrations in the skin, bone, blister fluid and synovial fluid. Plasma protein binding is very high. Concentrations in brain tissue and cerebrospinal fluid (CSF) are inadequate. Excretion is through non-microsomal metabolism with inactive metabolites and through the kidneys by glomerular filtration. Dalbavancin is eliminated slowly, as shown by its clearance value and its terminal elimination half-life, which exceeds 300 hours. This means that adequate concentrations of the drug remain in plasma and tissues for a prolonged period and explains the dosing regimen: a first dose of 1 g followed 7 days later by a 500 mg dose. The pharmacokinetics are linear and show little intra- and interindividual variability. There are no pharmacokinetic interactions. Dose adjustment is not required for patients with mild or moderate renal insufficiency (creatinine clearance ≥ 30 to 79 ml/min). Dosage

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrzanza@unav.es (J.R. Azanza).

adjustment is not required in patients regularly receiving elective haemodialysis (3 times/week) and the drug can be administered without consideration of haemodialysis times. In patients with chronic renal insufficiency, whose creatinine clearance is < 30 ml/min and who are not regularly receiving elective haemodialysis, the recommended dose should be reduced to 750 mg per week, followed 1 week later by 375 mg. Dosage adjustment does not seem necessary in patients with liver failure or in older patients. There is no information on the most appropriate dosage in children. The pharmacokinetic/pharmacodynamics parameter that best describes the effectiveness of dalbavancin is the ratio between the area under the curve and the minimum inhibitory concentration.

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

Introducción

Describir las características farmacocinéticas de un nuevo antibacteriano resulta siempre una actividad de gran interés, porque permite situarlo en el contexto clínico no solo en lo referente a sus posibles indicaciones, sino, sobre todo, en la sistemática y condiciones de uso en pacientes especiales dentro de la práctica asistencial.

La dalbavancina es un antibiótico lipoglucopeptido obtenido tras modificación química de un glucopeptido natural denominado A-40926, producto de fermentación de *Nonomuraea* sp. Se trata de una mezcla de 5 homólogos ampliamente relacionados, y el mayor de ellos es el designado B₀. Presenta un peso molecular de 1.816,7 g/mol. La actividad antibacteriana in vitro de los 5 homólogos es similar.

Farmacocinética

Un fármaco con este tamaño molecular es de absorción gastrointestinal difícil y por ello no es administrable por vía oral, al menos para producir concentraciones sistémicas. No existe información sobre la administración por vía intramuscular. Su uso convencional se realiza por vía intravenosa (i.v.).

En un primer estudio de caracterización de la farmacocinética realizado en 52 voluntarios sanos que recibieron dosis crecientes de dalbavancina, con dosis de carga y dosis de mantenimiento, se observaron valores de semivida de eliminación prolongados, que oscilaron entre 149 y 198 h, que resultaron independientes de la administración de dosis única o múltiple. El aclaramiento plasmático era reducido, 0,0015-0,0228 l/h, y se detectó una proporción de fármaco eliminado inalterado por la orina del 25-45%. En este estudio también se determinaron las concentraciones en líquido de blíster, determinándose una relación con las concentraciones plasmáticas de 0,83-1,11. Las

concentraciones urinarias fueron $< 0,5$ mg/l en el día 28 postadministración de la dosis. Existió una correlación muy elevada (R^2 : 0,93-0,94) entre los valores de concentración plasmática máxima (C_{max}) y los del área bajo la curva (AUC) con la dosis administrada¹.

Se han realizado otros estudios en los que se ha descrito que el AUC de dalbavancina aumenta de forma proporcional a la dosis, tal y como se muestra en la figura 1, y su valor medio oscila entre aproximadamente 5.000 mg·h/l con 250 mg i.v. y unos 25.000 mg·h/l con 1.000 mg, alcanzando un R^2 superior a 0,99. Esta característica se explica porque tanto el aclaramiento del fármaco como su volumen de distribución son independientes de la dosis administrada²⁻⁵.

De forma característica, el 90% del AUC de dalbavancina se alcanza transcurridas 5 semanas postadministración de la dosis, mientras que el 50 y el 70% de este valor se obtienen en la primera y segunda semanas, respectivamente. Esta característica, que resulta inusual, señala un tiempo de permanencia en el organismo muy prolongado².

La administración semanal de 4, 6 u 8 dosis de 1.000 mg de dalbavancina a voluntarios sanos cursa con un aumento ligero de los valores medios de AUC, que pasan de 10.203 mg·h/l en la administración semanal durante 4 semanas, a valores ligeramente superiores a 12.000 mg·h/l en las 2 restantes. La C_{max} media aumenta desde 160 mg/l a cifras próximas a 180 mg/l. La concentración plasmática media (C_{min} medida a los 7 días) se incrementa desde 33 mg/l en la administración semanal durante 4 semanas, hasta 42,9 y 40,2 mg/l en la administración semanal durante 6 y 8 semanas, respectivamente⁶.

El aclaramiento total de dalbavancina es de 0,04 l/h (0,66 ml/min), por tanto, se trata de un valor muy reducido, que se sitúa muy por debajo del de la creatinina².

Los parámetros farmacocinéticos (tabla 1) muestran una variabilidad reducida, con un coeficiente de variación $< 21\%$ para todos ellos^{1,2,7}.

Distribución

La distribución de la dalbavancina se ha estudiado en ratas que recibieron una dosis de 20 mg/kg marcada con H³. Los tejidos en los

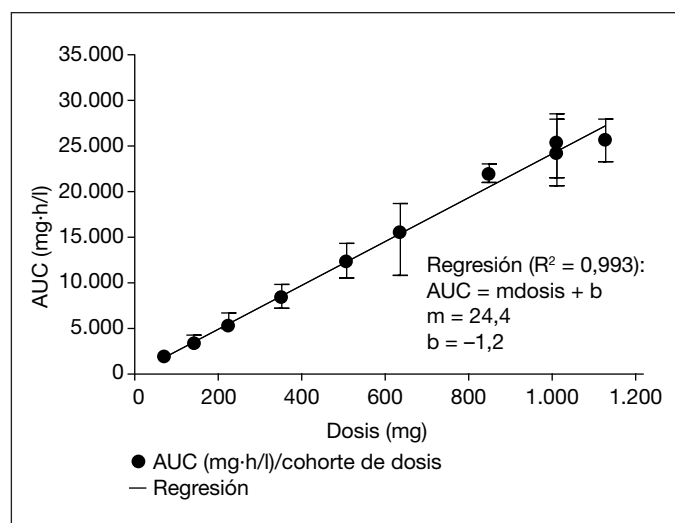


Figura 1. Correlación entre área bajo la curva (AUC) y dosis.

Tabla 1
Dalbavancina. Parámetros farmacocinéticos en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 1.000 mg intravenosos (i.v.)

Parámetro	Dosis única 1.000 mg i.v.
C_{max} (mg/l)	287 (13,9)
AUC_{0-24} (mg·h/l)	3.185 (12,8)
$AUC_{0-día 7}$ (mg·h/l)	11.160 (41,1)
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	23.443 (40,9)
$T_{1/2}$ (h)	346 (16,5)
V_{ss} (l)	13,8 (16,5)
Cl (l/h)	0,0513 (46,8)

AUC_{0-24} : área bajo la curva entre 0 y 24 h; $AUC_{0-\infty}$: área bajo la curva entre 0 e infinito; $AUC_{0-día 7}$: área bajo la curva entre 0 y 7 días; Cl: aclaramiento; C_{max} : concentración plasmática máxima; $T_{1/2}$: semivida de eliminación terminal; V_{ss} : volumen de distribución en estado de equilibrio.

que se determinaron las concentraciones más elevadas 24 h después de la administración fueron hígado y riñón. La mayoría de los 40 tejidos que se evaluaron presentaban concentraciones superiores a las plasmáticas en el tercer día postadministración. En el día 14, riñón, hígado graso, piel y músculo esquelético continuaban presentando concentraciones cuantificables⁸.

El volumen de distribución de dalbavancina en el ser humano es de 14 l, aproximadamente el 20% del líquido corporal total, consistente con la distribución del fármaco al líquido extracelular. La disposición es trifásica (fig. 2), con una primera fase (fase alfa) en la que la reducción de las concentraciones se produce de forma rápida y con una duración muy corta, tal y como señala el valor de su semivida de eliminación, que es de aproximadamente 2,5 h. Tras ella acontece una segunda fase (fase beta), en la que la reducción de las concentraciones sucede de forma más lenta, valor de la semivida de 5 días, y por último existe una fase de eliminación final muy prolongada (fase gamma), que presenta una semivida de eliminación de hasta 16 días².

Estas fases pueden corresponder con el paso desde el espacio vascular al extracelular, la distribución desde este último al espacio intracelular y tejidos alejados del líquido extracelular, y finalmente, la última fase de la curva correspondería con la fase de eliminación.

Penetración en tejidos específicos

La dalbavancina ha mostrado buena penetración en el líquido extracelular en 9 sujetos sanos que recibieron 1.000 mg del fármaco. La concentración media máxima en líquido de blíster fue 67 ± 18 mg/l, mientras que en plasma se situó en $285 \pm 3,1$ mg/l, las AUC fueron de 6.438 ± 1.238 y 10.806 ± 1.926 mg·h/l, respectivamente, por lo que la biodisponibilidad fue del $59,6 \pm 6,3\%$. En el día 7 postadministración, las concentraciones en el líquido de blíster y plasma fueron de $30,3 \pm 4,43$ y $46,5 \pm 9,13$ mg/l, respectivamente, lo que las sitúa muy por encima de los 0,06 mg/l descritos como concentración mínima inhibitoria (CMI)₉₀ para *Staphylococcus aureus*, incluyendo las cepas resistentes a meticilina⁹.

Circula en plasma fijado a proteínas en proporción elevada, aproximadamente el 93%, sin observarse modificaciones en presencia de insuficiencia renal o insuficiencia hepática².

La penetración en el sistema nervioso central (SNC) y en el LCR es muy reducida en un modelo de conejo¹⁰, mientras que en un modelo de rata se ha descrito la posibilidad de que atraviese la placenta, se encuentre en la sangre fetal y sea excretado en la leche².

Se ha realizado un estudio en el que se determinaron las concentraciones en plasma, tejido sinovial, líquido sinovial, hueso y piel tras la administración de 1.000 mg de dalbavancina por vía i.v. 0,5 h, 1, 3, 7, 10 o 14 días antes de una cirugía ortopédica electiva⁶ (tabla 2). Entre los resultados obtenidos en este estudio destaca la presencia de concentraciones elevadas en los tejidos evaluados, que superaron los 4 mg/l incluso en el día 14 postadministración. Todas las concentraciones resultaron muy superiores a las CMI de los patógenos sensibles.

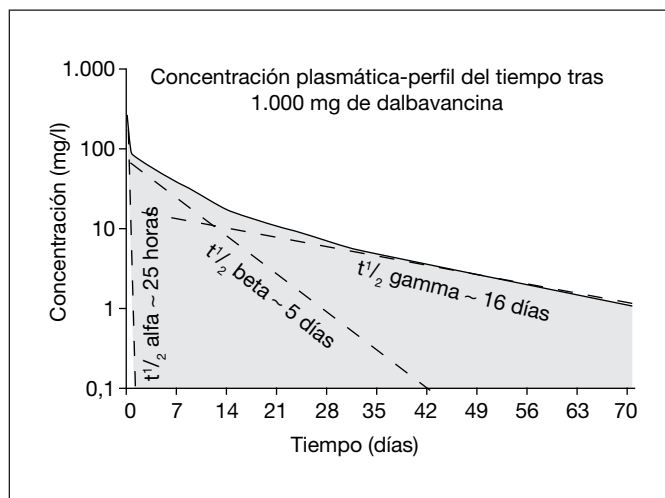


Figura 2. Disposición trifásica de la curva de concentraciones plasmáticas de dalbavancina. $t_{1/2}$: semivida de eliminación del fármaco.

Estos datos concuerdan con los obtenidos en un modelo animal de conejo, en el que se determinaron las concentraciones de dalbavancina en diversos tejidos tras la administración de 20 mg/kg de fármaco marcado con carbono 14, y se demostró la presencia de concentraciones muy elevadas y mantenidas en el tiempo en hueso, cartílago articular, ligamento, espacio sinovial, menisco, médula ósea y músculo esquelético¹⁰.

Eliminación

Dalbavancina marcado con H³ administrado en ratas a dosis de 20 mg/kg presenta una farmacocinética tricompartmental, con una semivida de eliminación de 187 h y presencia del fármaco en orina y heces. Transcurridos 70 días de la administración de la dosis se recoge en el 44,2 y el 22,3% de la radiactividad en orina y heces, respectivamente. La mitad de la radiactividad presente en heces tiene su origen en la bilis⁸.

Dalbavancina no es un sustrato, ni es un inductor, ni inhibidor de las diferentes isoenzimas del citocromo P450, tal y como se ha mostrado en diversos estudios de incubación del fármaco en microsomas hepáticos o hepatocitos humanos, de perros y de ratas. Por tanto, se puede descartar su implicación en interacciones en las que esté implicado el sistema enzimático microsomal².

Se ha descrito en todas las especies evaluadas, la presencia de ligero metabolismo, con 2 metabolitos menores, uno de ellos un derivado hidroxilado y el otro producido tras la eliminación de un radical acilo. Un total del 8 al 12% de la dosis administrada es excretado en forma de metabolito hidroxilado en la orina humana, mientras que

Tabla 2

Concentraciones de dalbavancina en pacientes sometidos a cirugía electiva ortopédica

Horas (días)	Plasma (mg/l)	Tejido sinovial (µg/g)	Líquido sinovial (mg/l)	Hueso (µg/g)	Piel (µg/g)
12 (0,5)	85,3 (18,9); 31	25; 3	22,9; 1	6,3 (3,1); 5	19,4 (7,9); 2
24 (1)	nd	17,9 (7,8); 3	27,4 (10,8); 4	5 (3,5); 5	12,5 (6,5); 3
72 (3)	nd	19,5 (4,9); 3	19,2 (4,9); 3	4,6 (3,8); 5	13,8 (1,4); 2
168 (7)	nd	19,2 (8,9); 4	11,6 (3,3); 2	3,8 (2,7); 5	15,7 (1); 2
240 (10)	nd	25; 2	13,9 (1); 3	3,7 (2,2); 5	21,6; 1
336 (14)	15,3 (4,1); 31	15,9 (7,9); 3	6,2 (1,7); 2	4,1 (1,6); 5	13,8 (2,1); 2

nd: no determinada.

Media (desviación estándar); número de muestras.

no es posible cuantificar la presencia en el plasma humano. Los metabolitos muestran menor actividad que la del fármaco original².

La fracción estimada de la dalbavancina eliminada inalterada por la orina es del 33%, mientras que la del metabolito es del 12%. El aclaramiento renal de dalbavancina intacta es de 0,0138 l/h. Aproximadamente, un 20% del fármaco inalterado es eliminado a través de las heces².

Farmacocinética en situaciones especiales

Raza y sexo

Se ha realizado un estudio en fase I, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis únicas de 500 y 1.000 mg de dalbavancina en mujeres y varones japoneses. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en este estudio fueron similares a los alcanzados en otros estudios con otros tipos de sujetos, sin observarse diferencias imputables al sexo de los pacientes².

Pacientes pediátricos

En un estudio en fase I realizado en niños con edades comprendidas entre 12 y 16 años, que presentaban un proceso infeccioso sus-

ceptible de ser tratado, se administró dalbavancina por vía i.v. en 30 min de perfusión. Los niños que pesaban ≥ 60 kg recibieron 1.000 mg del fármaco, mientras que los que presentaban un peso < 60 kg fueron tratados con 15 mg/kg. Tal y como se describe en la tabla 3, los valores del $AUC_{0-\infty}$ alcanzaron un valor medio superior cuando la dosis administrada no se ajustó al peso que cuando se realizó el ajuste (18.060 frente a 16.520 mg·h/l). Sin embargo, la C_{max} fue de 213 mg/l en el primero de los casos y de 233 mg/l en el segundo. La semivida de eliminación terminal alcanzó valores promedio de 227 y 202 h, respectivamente¹¹.

Existen pequeñas diferencias entre los parámetros farmacocinéticos obtenidos en niños con referencia a los determinados en adultos con valores de AUC que pueden ser hasta un 30% inferiores que los observados en adultos. Aunque la repercusión clínica de estos hechos no puede establecerse al no existir experiencia clínica, las concentraciones todavía son muy superiores a la CMI de las bacterias sensibles, lo que indicaría la ausencia de necesidad de realizar ajustes de la dosis en niños en el rango de edad mencionado.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de dalbavancina no resultó alterada significativamente en pacientes con edad avanzada; por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis. La experiencia con dalbavancina en pacientes de edad avanzada es limitada: 220 pacientes mayores de 75 años de edad fueron incluidos en los estudios clínicos de fase II/III, de los que 127 recibieron dalbavancina. La edad máxima de los pacientes tratados fue de 93 años².

Insuficiencia renal

Se han realizado algunos estudios en los que se compararon los parámetros farmacocinéticos alcanzados tras la administración de una dosis única de 500 o 1.000 mg a pacientes que presentaban distintos grados de alteración de la función renal, y se obtuvieron los resultados que se describen en la tabla 4¹².

En uno de los estudios se compararon los parámetros farmacocinéticos obtenidos en pacientes con función renal normal con los obtenidos en pacientes que presentaban insuficiencia renal leve o moderada, aclaramiento de creatinina de 50-79 ml/min o 30-49 ml/min,

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos

Parámetros farmacocinéticos*	Dalbavancina 1.000 mg (n = 5)	Dalbavancina 15 mg/kg (n = 5)
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	18.060 (28)	16.520 (20,2)
C_{max} (mg/l)	213 (11,89)	197 (26,6)
$T_{1/2}$ (h)	227 (7,2)	202 (20)
Clr (ml/h)	16,62 (37)	11,39 (48)
V_{ss} (ml)	15.800 (29)	11.870 (10,7)

$AUC_{0-\infty}$: área bajo la curva entre 0 e infinito; Clr: aclaramiento renal; C_{max} : concentración plasmática máxima; $T_{1/2}$: semivida de eliminación terminal; V_{ss} : volumen de distribución en estado de equilibrio.

*Media (% coeficiente de variación).

Tabla 4

Parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal

Parámetros farmacocinéticos (media $\pm$ DE)	Función renal normal (n = 9)	Disfunción renal leve (n = 6)	Disfunción renal moderada (n = 6)
AUC (mg·h/l)	24.561 $\pm$ 5.252	27.047 $\pm$ 4.084	37.665 $\pm$ 7.123
C_{max} (mg/l)	248,8 $\pm$ 33,0	266,8 $\pm$ 42,3	330,7 $\pm$ 55,7
$T_{1/2}$ (h)	417 $\pm$ 108	389 $\pm$ 59	431 $\pm$ 43
V_{ss} (l)	18,5 $\pm$ 3,6	16,5 $\pm$ 3,3	14,7 $\pm$ 2,1
Clr (l/h)	0,009 $\pm$ 0,005	0,01 $\pm$ 0,009	0,005 $\pm$ 0,002
Cl (l/h)	0,042 $\pm$ 0,008	0,038 $\pm$ 0,005	0,027 $\pm$ 0,005

	Función renal normal (n = 6)	Disfunción renal grave (n = 6)	Disfunción renal grave (n = 4)	Etapas final enfermedad renal: prediálisis (n = 3)	Etapas final enfermedad renal: posdiálisis (n = 3)
Dosis	500	500	1.000	500	500
$AUC_{0-7\text{ días}}$ (mg·h/l)	5.245 $\pm$ 1.661	6.077 $\pm$ 1.392	10.653 $\pm$ 1.474	6.069 $\pm$ 1.768	4.969 $\pm$ 1.153
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	12.219 $\pm$ 3.298	24.074 $\pm$ 6.613	44.497 $\pm$ 11.483	19.772 $\pm$ 5.065	15.587 $\pm$ 6.050
C_{max} (mg/l)	137,3 $\pm$ 39,5	136,5 $\pm$ 21,6	315,3 $\pm$ 89,7	140,7 $\pm$ 26,4	145,8 $\pm$ 71,5
$T_{1/2}$ (h)	333 $\pm$ 91	454 $\pm$ 102	469 $\pm$ 103	376 $\pm$ 63	347 $\pm$ 78
V_{ss} (l)	15 $\pm$ 4,2	13,2 $\pm$ 2,9	14,2 $\pm$ 0,8	12,8 $\pm$ 3,4	14,6 $\pm$ 3,2
Cl (l/h)	0,04 $\pm$ 0,009	0,022 $\pm$ 0,006	0,024 $\pm$ 0,007	0,026 $\pm$ 0,006	0,035 $\pm$ 0,011

AUC: área bajo la curva; $AUC_{0-\infty}$: área bajo la curva entre 0 e infinito; $AUC_{0-7\text{ días}}$: área bajo la curva entre 0 y 7 días; Cl: aclaramiento total; Clr: aclaramiento renal; C_{max} : concentración plasmática máxima; DE: desviación estándar; $T_{1/2}$: semivida de eliminación terminal; V_{ss} : volumen de distribución en estado de equilibrio.

respectivamente, tras la administración de una dosis única de 1.000 mg. En este estudio se observó que las AUC medias de dalbavancina eran similares al comparar los sujetos con función renal normal (AUC: 24.561 mg·h/l) y los que presentaban alteración de la función renal leve (AUC: 27.047 mg·h/l). Sin embargo se apreció un aumento importante en los pacientes con insuficiencia renal moderada cuya AUC media se situó en 37.665 mg·h /l¹².

En otro estudio se comprobó que la presencia de insuficiencia renal grave producía un aumento del AUC_{0-∞} muy importante, puesto que la cifra se multiplicaba por 2 en referencia con la ausencia de alteración de la función renal. No obstante, el aumento observado del AUC_{0-7días} era notablemente inferior (6.077 frente a 5.245 mg h/l, respectivamente). En estos pacientes, el aclaramiento total se redujo a la mitad, mientras que el volumen de distribución no se modificó de forma significativa. Finalmente, la semivida de eliminación se prolongó de forma importante, aunque la diálisis tendió a normalizarla¹².

En relación con estos hallazgos, no se recomienda ajustar la dosis en los pacientes que presenten insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a 79 ml/min). Tampoco se requieren ajustes de la dosis en pacientes que precisan regularmente hemodiálisis programada (3 veces por semana) y que pueden administrarse dalbavancina sin tener en cuenta los tiempos de hemodiálisis. En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyo aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y que no están recibiendo regularmente hemodiálisis programada, la dosis inicial debe reducirse a 750 mg por semana, mientras que la segunda dosis a administrar 1 semana más tarde será de 375 mg.

Alteración de la función hepática

La farmacocinética de dalbavancina se evaluó en 17 pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, comparándola con la de 9 sujetos con función hepática normal. Se administró la dosis convencional de 1.000 mg el día 1 y 500 mg el día 8, en infusión de 30 min. El AUC medio no se alteró en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con el de sujetos con función hepática normal; sin embargo, el AUC medio se redujo un 28 y un 31%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada y grave. La causa y la significación clínica de la exposición disminuida en sujetos con función hepática moderada y grave son desconocidas¹².

No se recomienda ningún ajuste de dosis de dalbavancina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Se deben tomar precauciones al prescribir dalbavancina a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C), ya que no se dispone de información sobre la dosis más apropiada, aunque probablemente el ajuste de la posología resulte innecesario.

Farmacocinética poblacional

Se han descrito los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional realizado con los datos obtenidos de 532 pacientes tratados con dalbavancina durante la fase III. Se recogieron un total de 1.668 muestras de sangre para determinar las concentraciones del fármaco. De los pacientes incluidos en este análisis, 502 presentaban una infección de piel y partes blandas y 30, infección asociada a catéter venoso. Se estudió el papel del peso corporal, la superficie corporal, el sexo, la raza, la edad, el aclaramiento de creatinina, la concentración de albúmina sérica y la medicación asociada como covariables con influencia potencial. En el modelo final, la variabilidad del aclaramiento entre pacientes fue del 18%. Se observó una influencia del peso y del aclaramiento de creatinina sobre el aclaramiento del fármaco, aunque en su conjunto supuso menos del 25% de la variabilidad interpacientes. No se observó la asociación de ningún parámetro farmacocinético con otras características poblaciona-

les, incluido el uso de medicación asociada, lo que se pone en relación con la ausencia de potencial de interacciones de este fármaco con prácticamente cualquier otro⁷.

Comparación de la farmacocinética de dalbavancina con otros glucopéptidos

Vancomicina, que es el glucopéptido más antiguo, tiene una semivida de eliminación mucho más corta, oscila entre 4 y 6 h, y un aclaramiento plasmático de 0,058 l/h/kg, muy superior al de dalbavancina. La práctica totalidad del fármaco se elimina por la orina de forma inalterada, tal y como muestra la presencia de un aclaramiento renal que supone prácticamente el 80% del aclaramiento sistémico. Se fija a proteínas plasmáticas en un porcentaje menor, 55%. La semivida de eliminación más corta de vancomicina supone que el fármaco tenga que administrarse al menos 2 veces al día para intentar mantener concentraciones activas y parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) dentro del límite de la eficacia. Sin embargo, cuando los pacientes presentan insuficiencia renal, la semivida de eliminación se prolonga de forma muy importante, puesto que el aclaramiento corporal total se reduce y se ha descrito que la semivida de eliminación en pacientes con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min puede aproximarse a los 7 días, similar a la que presenta la dalbavancina en cualquier tipo de paciente¹³.

Los parámetros farmacocinéticos de la vancomicina también sufren alteraciones en pacientes geriátricos y por la presencia de otras enfermedades, como los pacientes quemados. Estos y otros factores intervienen en la variabilidad interpacientes observada con vancomicina, que es mayor que la descrita con dalbavancina. La presencia de esta variabilidad importante, junto con el índice terapéutico reducido, obliga a utilizar la monitorización de las concentraciones de vancomicina para ajustar la dosis a las características de cada paciente¹⁴.

Telavancina presenta una farmacocinética similar a la de vancomicina, con una semivida relativamente corta, de 8 h, y también sufre el impacto de la insuficiencia renal, puesto que prolonga su semivida de eliminación de forma importante, y se requieren ajustes de dosis a partir de aclaramientos de creatinina ≤ 50 ml/min¹⁵.

Oritavancina presenta una farmacocinética lineal, elevado grado de unión a proteínas plasmáticas (86-90%) y una distribución relacionada con el espacio extracelular, aunque se acumula en el interior de algunas células. La biodisponibilidad de líquido de blíster es del 19% y su capacidad de penetración en SNC y LCR se sitúa entre el 1 y el 5%. Su semivida de eliminación es muy prolongada, próxima a 400 h. El 5% de la dosis administrada es recogido en orina y menos del 1% en heces. No sufre metabolismo. No se requiere ajuste de dosis en caso de alteración de la función hepática leve o moderada. Tampoco requiere ajuste de dosis cuando existe alteración de la función renal^{14,16}.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Los valores de AUC/CMI se relacionan con la actividad bactericida del fármaco. Se necesitan valores de AUC/CMI de 36, 55 y 100 a las 26, 120 y 240 h, respectivamente, para generar un efecto bacteriostático, mientras que el bactericida se alcanza con valores de 214, 195 y 331 en los mismos tiempos, frente a cepas de *Staphylococcus aureus*¹⁷.

La relación AUC/CMI y C_{max}/CMI se ha relacionado con el mejor efecto antibacteriano en un modelo murino de infección de muslo y pulmón en animal neutropénico, producida por *S. pneumoniae* y *S. aureus*, respectivamente. En el caso del AUC/CMI se obtuvieron valores de 17 ± 7 de fármaco libre (no fijado a proteínas) en el modelo de infección pulmonar por *S. pneumoniae*, mientras que en el caso de *S. aureus* se requirieron valores de 265 ± 143 , en ambos casos para alcanzar un efecto bacteriostático¹⁸.

Tabla 5Parámetros farmacocinéticos de dalbavancina (media $\pm$ DS)

Parámetros farmacocinéticos*	Dalbavancina 1.000 mg (n = 50)	Dalbavancina 1.500 mg (n = 49)
AUC _{0-24h} (mg.h/l)	3.184,82 (12,76)	4.836,64 (13,71)
C _{max} (mg/l)	287,32 (13,92)	422,57 (3,21)
T _{max} (h)	0,62	0,62

AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; DE: desviación estándar; C_{max}: concentración plasmática máxima; T_{max}: tiempo de concentración plasmática máxima.
 *Media (% coeficiente de variación).

Se ha evaluado el perfil PK/PD de la dalbavancina utilizando los parámetros farmacocinéticos y los datos microbiológicos obtenidos en los ensayos clínicos, en los que se utilizó el fármaco para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. Este análisis muestra que la mayoría de los pacientes presentan concentraciones de fármaco libre en plasma > 1 mg/l al menos durante 14 días después de recibir 1.000 mg i.v. y este valor es 16 veces superior a la CIM₉₀ de los aislados estudiados¹⁹.

El análisis multivariado de los resultados obtenidos en pacientes incluidos en diversos ensayos clínicos en los que se administraron dosis de 1.000 mg i.v. el día 1, seguidos por 500 mg i.v. el día 8, señaló que la eficacia del fármaco se asoció de forma estadísticamente significativa con la relación AUC media/CMI, describiéndose que los valores de 13.658 a 21.267 se asociaron con un porcentaje de éxito en la respuesta clínica superior. Considerando los parámetros farmacocinéticos, la probabilidad media para el éxito terapéutico que exceda el 90% es alcanzable con la dosis convencional frente a bacterias que presentan una CMI $\leq 0,25$ mg/l².

La prolongada semivida de eliminación de este fármaco, que facilita la persistencia de concentraciones plasmáticas y tisulares muy superiores a las activas, cuando se administra la dosis evaluada inicialmente de 1.000 mg seguidos por 500 mg, exigía evaluar otras opciones posológicas. En este sentido resultaba lógico verificar el comportamiento de dalbavancina administrada en dosis única de 1.500 mg.

Se ha realizado un estudio en fase I en el que se comparó la seguridad y el comportamiento farmacocinético de 1.000 mg de dalbavancina con 1.500 mg, ambas dosis administradas por vía i.v. en 30 min de perfusión. Se incluyeron un total de 200 voluntarios sanos, de los que resultaron evaluables 199. Entre los resultados farmacocinéticos obtenidos en 99 de los voluntarios incluidos se apreció un aumento proporcional a la C_{max} y del AUC, tal y como se describe en la tabla 5².

Conflicto de intereses

J.R.A. declara haber colaborado como autor, consultor o ponente de: MSD, Cubist, Angelini, Pfizer, Roche y AstraZeneca.

B.S y J.R. declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, Jabes D, Mosconi G, VanSaders C, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:940-5.
- Durata Therapeutics International B.V. Dalbavancin for Injection for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections NDA 021-883 Briefing Document Presented to the FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee, 31 March 2014.
- Anderson VR, Keating GM. Dalbavancin. *Drugs.* 2008;68:639-48.
- Zhanell GG, Calic D, Schweizer F, Zelenitsky S, Adam H, Lagacé-Wiens PR, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs.* 2010;70:859-86.
- Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurukularatne C. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2008;46:577-83.
- Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1849-55.
- Buckwalter M, Dowell JA. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1279-87.
- Cavaleri M, Riva S, Valagussa A, Guanci M, Colombo L, Dowell J, et al. Pharmacokinetics and excretion of dalbavancin in the rat. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 Suppl 2:ii31-5.
- Nicolau DP, Sun HK, Seltzer E, Buckwalter M, Dowell JA. Pharmacokinetics of dalbavancin in plasma and skin blister fluid. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:681-4.
- Solon EG, Dowell JA, Lee J, King SP, Damle BD. Distribution of radioactivity in bone and related structures following administration of [¹⁴C]dalbavancin to New Zealand white rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3008-10.
- Bradley JS, Puttagunta S, Rubino CM, Blumer JL, Dunne M, Sullivan JE. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Dose Dalbavancin in Children 12-17 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:748-52.
- Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:465-76.
- Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:743-8.
- Avent ML, Vaska VL, Rogers BA, Cheng AC, Van Hal SJ, Holmes NE, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Intern Med J.* 2013;43:110-9.
- Van Bambeke F. Glycopeptides and glycopeptidopeptides in clinical development: a comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Curr Opin Investig Drugs.* 2006;7:740-9.
- Fetterly GJ, Ong CM, Bhavnani SM, Loutit JS, Porter SB, Morello LG, et al. Pharmacokinetics of oritavancin in plasma and skin blister fluid following administration of a 200-milligram dose for 3 days or a single 800-milligram dose. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:148-52.
- Bowker KE, Noel AR, MacGowan AP. Pharmacodynamics of dalbavancin studied in an in vitro pharmacokinetic system. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:802-5.
- Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1633-42.
- Dowell JA, Goldstein BP, Buckwalter M, Stogniew M, Damle B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of dalbavancin, a novel glycopeptide antibiotic. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:1063-8.