



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Potenciales indicaciones de dalbavancina en la práctica clínica

José Barberán

Hospital Universitario HM Montepríncipe, Universidad San Pablo CEU, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Dalbavancina
Vida media prolongada
Staphylococcus spp.
Usos potenciales

Dalbavancina es un lipoglucopeptido semisintético con 2 propiedades distintivas del resto de miembros de su familia de antibióticos, que derivan de su estructura molecular: una actividad intrínseca mayor y una vida media muy prolongada que posibilita una posología semanal o bisemanal con dosis únicas de 1.000 o 1.500 mg, respectivamente. Esta semivida de eliminación hace a dalbavancina un antibiótico singular y permite diseñar nuevas estrategias de tratamiento que facilitan altas hospitalarias precoces sin necesidad de accesos vasculares y con garantía de cumplimiento terapéutico. Este fármaco podría ser aprovechado para resolver algunos de los problemas de manejo de la infección que se plantean con frecuencia en la práctica clínica diaria, particularmente en la consolidación del tratamiento de procesos agudos, en infecciones que precisan tratamiento prolongado y en la profilaxis de algunos cuadros clínicos recurrentes por cocos Gram positivos.

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

Potential indications of dalbavancin in clinical practice

ABSTRACT

Keywords:
Dalbavancin
Extended half-life
Staphylococcus spp.
Potential uses

Dalbavancin is a semisynthetic lipoglycopeptide with two properties that distinguish it from other members of the antibiotic family from which it is derived: a greater intrinsic activity and a very prolonged mean half-life that allows weekly or twice-weekly dosing with a single 1000 mg or 1500 mg dose, respectively. Because of this half-life, dalbavancin is a unique antibiotic. This drug allows the design of new treatment strategies that facilitate early hospital discharge without the need for vascular access and with guaranteed treatment adherence. Dalbavancin could be used to resolve some of the problems that commonly occur in the management of infections in daily clinical practice, particularly in consolidation therapy in acute processes, infections requiring prolonged treatment and in the prophylaxis of some recurrent processes caused by Gram-positive cocci.

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

Introducción

Dalbavancina es un lipoglucopeptido semisintético que deriva de un antibiótico (A-40926) producido por el actinomiceto *Nonomura* spp. y de estructura similar a teicoplanina¹. Como todo glucopeptido, su espectro se limita a microorganismos Gram positivos incluyendo las cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes a metilicina. Sin embargo, dalbavancina tiene 2 propiedades distintivas del resto de miembros de esa familia de antibióticos derivadas de su estructura molecular (presencia de un radical lipofílico y una amidación del grupo

carboxílico) que condicionan su uso clínico: a) una actividad intrínseca mayor, que en el caso de *Staphylococcus aureus* es 4 a 16 veces superior a la de daptomicina y vancomicina, respectivamente^{1,2}, y b) una vida media muy prolongada, de unas 180 h, gracias a su elevada unión proteica (93%) reversible e independiente de la concentración, que permite una posología semanal con una dosis inicial de 1.000 mg o cada 14 días si se administran 1.500 mg^{3,4}.

Potenciales indicaciones

Los usos potenciales de dalbavancina se relacionan fundamentalmente con su larga semivida de eliminación³ que puede aprovecharse para resolver algunos de los problemas de tratamiento antimicrobiano que se le plantean al clínico en su práctica diaria⁵ (tabla 1).

Correo electrónico: barberan60@gmail.com

Tabla 1

Usos potenciales de dalbavancina

Tratamiento	Profilaxis
Bacteriemia estafilocócica relacionada con catéter	Celulitis recurrente
Infecciones que precisan tratamiento prolongado:	Colangitis enterocócica recurrente
– Osteomielitis/espondilodiscitis	Infección urinaria enterocócica recurrente
– Artritis séptica	Implantes vasculares en riesgo de bacteriemia estafilocócica
– Infecciones del pie diabético	
– Infección del material protésico	
– Endocarditis infecciosa	
Consolidación de la neumonía neumocócica bacteriémica	

En tratamiento

Con dalbavancina existe una amplia experiencia clínica en infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), para las que ha conseguido la indicación por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*) y la EMA (*European Medicines Agency*). En un primer estudio en fase II se determinó la dosis más apropiada del fármaco⁶ y luego, en varios ensayos clínicos en fase III, de forma aleatoria y en doble ciego, se ha comparado con linezolid y vancomicina sin observar diferencias significativas en la eficacia clínica ni en la erradicación microbiológica^{4,7,8}.

En bacteriemia también ha demostrado su eficacia. En uno de los ensayos clínicos en IPPBc, cuando se analizó a los pacientes con bacteriemia en el momento de la inclusión, el 100% (23 de 23) de los que fueron tratados con dalbavancina presentaban hemocultivos negativos al final del tratamiento en comparación con el 85% (12 de 14) de vancomicina-linezolid⁸. En otro estudio aleatorizado en 75 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativa (ECN) y *Enterococcus faecalis* relacionada con catéter, la eficacia clínica y la erradicación microbiológica fueron significativamente mejores con dalbavancina (1.000 mg día el primer día + 500 mg día el octavo día) que con vancomicina (1 g/12 h durante 14 días) (87 frente a 50% y 92,3 frente a 75,9%, respectivamente)⁹.

En función de estos resultados, la bacteriemia estafilocócica no complicada asociada a catéter es una de esas potenciales indicaciones de dalbavancina. Una vez estabilizado el paciente, el tratamiento de consolidación podría cumplimentarse con una dosis de 1.000 o 1.500 mg de dalbavancina justo antes del alta hospitalaria, en lugar de mantener la vía venosa para administrar daptomicina u otro antiestafilocócico por vía sistémica en régimen de hospital de día o de hospitalización domiciliaria. De esta forma se garantiza el cumplimiento terapéutico sin necesidad de mantener los accesos vasculares tanto periféricos como centrales, que son una de las principales fuentes de bacteriemia^{10,11}. Este último apartado alcanza especial relevancia en pacientes portadores de dispositivos endovasculares (prótesis valvulares cardíacas, marcapasos, desfibriladores, prótesis vasculares, etc.), donde la bacteriemia estafilocócica es un factor de riesgo para su infección¹².

El tratamiento de consolidación de la endocarditis infecciosa por cocos Gram positivos es otra de las potenciales indicaciones de dalbavancina, sobre todo cuando se ha hecho el recambio valvular y eliminado la verruga¹³. Bajo esta misma condición, dalbavancina también parece un fármaco que hay que considerar en las infecciones de implantes vasculares que precisan un largo período de tratamiento¹⁴.

Por otro lado, datos de 2 estudios en fase I para conocer la penetración de la dalbavancina en el hueso y las articulaciones —tras la administración de 1.000 mg en infusión intravenosa previa a la ciru-

gía ortopédica electiva de 30 pacientes sanos— indican que la concentración en hueso cortical a las 12 h y a los 14 días es de 6,3 y 4,1 µg/g, respectivamente: varias veces por encima de la CMI₉₀ (concentración mínima inhibitoria del 90%) de *S. aureus*. Los valores fueron mayores en líquido sinovial (22,9 y 6,2 µg/g), tejido sinovial (25,0 y 15,9 µg/g), piel (19,4 y 13,8 µg/g) y plasma (85,3 y 15,3 µg/ml). Asimismo, un modelo de simulación (intervalo de confianza del 90%) ha puesto de manifiesto que la concentración media de dalbavancina en hueso, administrando una dosis inicial de 1.000 mg seguida de 500 mg a la semana durante 4 semanas consecutivas, permitiría tratar con seguridad una osteomielitis por *S. aureus*¹⁵.

Teniendo en cuenta los resultados antes descritos y el tratamiento antimicrobiano prolongado que requieren las infecciones osteoarticulares (osteomielitis y artritis séptica)¹⁶, estas son otras de las posibles indicaciones de dalbavancina. Falta por aclarar cuál sería el papel del fármaco en las infecciones de las prótesis articulares y otros tipos de implantes.

Existen otras situaciones clínicas susceptibles de usar dalbavancina como alternativa a la vía oral. Dos buenos ejemplos son las infecciones del pie diabético por cocos Gram positivos resistentes^{17,18} y la complementación del tratamiento de la neumonía neumocócica bacteriémica¹⁹. En el área de urgencias podría utilizarse de forma empírica para el tratamiento de pacientes bien conocidos con infecciones recurrentes por estafilococos resistentes a meticilina, permitiendo el alta a las 24-48 h si la evolución es satisfactoria^{20,21}.

En este sentido, el propio Ministerio de Sanidad en su informe de posicionamiento del fármaco indica que dalbavancina constituye una alternativa en las siguientes situaciones clínicas: a) cuando se plantee un tratamiento parenteral prolongado, ya que potencialmente reduciría el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis, y b) si tras un período de hospitalización se contempla el manejo extrahospitalario de la infección en lugar del tratamiento secuencial oral con linezolid²².

En profilaxis

La utilización de dalbavancina en profilaxis debe considerarse en infecciones recurrentes por cocos Gram positivos, especialmente en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Entre estas se encontrarían (tabla 1):

- La celulitis recurrente por algunos factores de riesgo como úlceras cónicas o estasis venosa o linfática de distinto origen²³.
- La colangitis y la infección urinaria recurrentes por *Enterococcus* spp. (cada vez más frecuentes) por alteraciones anatomofuncionales^{24,25}.
- La sepsis neumocócica en pacientes esplenectomizados²⁶.
- Los pacientes portadores de material protésico, sobre todo endovascular, en situaciones de riesgo de bacteriemia estafilocócica¹².

Conclusiones

Las características farmacocinéticas hacen de dalbavancina un antibiótico diferente a todos los demás en su forma de uso. La posología semanal permite diseñar nuevas estrategias terapéuticas para acortar el tiempo de hospitalización y eliminar los accesos vasculares que se traducen en una reducción del riesgo de infección nosocomial y de los costes de hospitalización, así como en calidad de vida para los pacientes. Dalbavancina es un fármaco ideal para pacientes con infecciones que necesitan tratamientos antimicrobianos prolongados por vía parenteral u oral y que pueden ser tratados en su domicilio. Todas y cada una de ellas son indicaciones potenciales del fármaco.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Malabarba A, Goldstein B. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 Suppl 2:ii15-20.
2. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75:304-7.
3. Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurukularatne C. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2008;46:577-83.
4. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62:545-51.
5. Cho JC, Estrada SD, Beltran AJ, Revuelta MP. Treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia secondary to septic phlebitis using dalbavancin. *J Clin Pharm Therap.* 2015;40:604-6.
6. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard of care antimicrobial regimens for treatment of skin and skin soft tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1298-303.
7. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1407-15.
8. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014;370:2169-78.
9. Raad I, Daraouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40:374-80.
10. Pujol M, Hornero A, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R, Císnal M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. *J Hosp Infect.* 2007;67:22-9.
11. Delgado-Capel M, Gabillo A, Elías L, Yébenes JC, Sauca G, Capdevila JA. Características de la bacteriemia relacionada con catéter venoso periférico en un hospital general. *Rev Esp Quimioter.* 2012;25:129-33.
12. Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS, et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* 2006;53:49-55.
13. Gudíol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:625.e1-625.e23.
14. Revest M, Camou F, Senneville E, Caillon J, Laurent F, Calvet B, et al. Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: review of the literature and proposals of a Working Group. *Intern J Antimicrob Agents.* 2015;46:254-65.
15. 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.
16. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:393-07.
17. Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positives isolates recovered from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2875-9.
18. Lipsky BA. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era'. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:246-53.
19. Feldman C, Anderson R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: current therapeutic options. *Drugs.* 2011;71:131-53.
20. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999-1005.
21. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:234-58.
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dalbavancina-Xydalba.pdf>
23. Oh CC, Ko HC, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2014;69:26-34.
24. Van den Hazel SJ, Speelman P, Tytgat GN, Dankert J, van Leeuwen DJ. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis.* 1994;19:279-86.
25. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol.* 2013;65:9-20.
26. Theilacker C, Kern WV. Prevention of sepsis after splenectomy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138:1729-33.