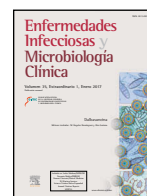




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Espectro antimicrobiano de dalbavancina. Mecanismo de acción y actividad in vitro frente a microorganismos Gram positivos

Emilia Cercenado

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Dalbavancina
Glucopéptidos
Lipoglucopeptidos
SARM
Microorganismos Gram positivos
multirresistentes
Enterococos resistentes a la vancomicina

El aumento de la resistencia bacteriana hace necesario el desarrollo de nuevos antimicrobianos. La dalbavancina es un antibiótico lipoglucopeptido semisintético que inhibe las últimas fases de la síntesis de la pared celular bacteriana del mismo modo que la vancomicina, pero además se une mediante su cadena lipofílica a la membrana celular, lo que potencia su acción en comparación con la vancomicina. Presenta un amplio espectro de actividad in vitro frente a microorganismos Gram positivos aerobios y anaerobios con una potencia 4-8 veces superior a la de la vancomicina. Su espectro incluye estafilococos, enterococos, estreptococos, y cocos y bacilos Gram positivos anaerobios. Es activa frente a diferentes especies de microorganismos multirresistentes incluyendo *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y estreptococos del grupo *viridans* y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. Aunque es activa in vitro frente a *Enterococcus* spp., no tiene actividad frente a aquellas cepas que expresan el fenotipo VanA de resistencia a la vancomicina. Asimismo, posee actividad lentamente bactericida frente a *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Streptococcus pyogenes*. En general, frente a la mayoría de los microorganismos la CMI₉₀ (concentración mínima inhibitoria del 90%) es de 0,06 mg/l, y actualmente, más del 98% de las cepas frente a las que se ha estudiado la actividad de la dalbavancina se inhiben a concentraciones $\leq 0,12$ mg/l. La dalbavancina es una interesante adición al arsenal terapéutico para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram positivos, incluyendo aquellos multirresistentes.

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

Antimicrobial spectrum of dalbavancin. Mechanism of action and in vitro activity against Gram-positive microorganisms

ABSTRACT

Keywords:

Dalbavancin
Glycopeptides
Lipoglycopeptides
MRSA
Multiresistant Gram-positive
microorganisms
Vancomycin-resistant enterococci

Because of the increase in bacterial resistance, there is a need for new antimicrobial agents. Dalbavancin is a semisynthetic glycopeptide that inhibits the late stages of bacterial cell wall synthesis in the same way as vancomycin, but in addition, its lipophilic side chain anchors dalbavancin to the cellular membrane and allows enhanced activity compared with that of vancomycin. Dalbavancin possesses a broad spectrum of in vitro activity against Gram-positive aerobic and anaerobic microorganisms, being 4-8 times more potent than vancomycin. The spectrum of dalbavancin includes staphylococci, enterococci, streptococci, and anaerobic Gram-positive cocci and bacilli. It is active against different species of multiresistant microorganisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *viridans* streptococci and *Streptococcus pneumoniae*. Although it shows in vitro activity against *Enterococcus* spp., it is inactive against isolates expressing the VanA phenotype of vancomycin resistance. It also shows slow bactericidal activity against *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, and *Streptococcus pyogenes*. In general, the MIC₉₀ (minimum inhibitory concentration 90%) against the majority of the microorganisms is 0.06 mg/L and, more than 98% of the isolates that have been tested are inhibited at concentrations of ≤ 0.12 mg/L. Dalbavancin is an interesting addition to the therapeutic armamentarium for the treatment of infections caused by Gram-positive microorganisms, including multidrug-resistant isolates.

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

Introducción

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes son uno de los principales problemas de salud pública en el mundo y suponen un desafío tanto desde el punto de vista epidemiológico como en cuanto a su tratamiento¹. Según los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2015², las infecciones por microorganismos Gram positivos constituyen el 31,8% del total. Entre los agentes etiológicos, *Staphylococcus aureus* es el más frecuente y causa el 9,47% del total de las infecciones en nuestro país, seguido de los enterococos (9,38%) y de los estafilococos coagulasa negativos (ECN) (6,21%). En cuanto a las infecciones que causan, aquellas producidas por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y por enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) son las que plantean mayores retos terapéuticos. Aunque en España la incidencia de SARM se ha mantenido estable en los últimos años (entre el 25 y el 30%) y actualmente son poco frecuentes las infecciones por ERV (menos del 5%)³, la gran capacidad de *S. aureus* de adaptarse al huésped y de adquirir mecanismos de resistencia a los nuevos antimicrobianos y la capacidad de determinados clones de enterococos multirresistentes de diseminarse tanto en la comunidad como en el medio hospitalario, hacen necesaria la introducción de nuevos fármacos frente a estos microorganismos. En este marco de la necesidad de nuevos fármacos frente a Gram positivos multirresistentes es donde se ha desarrollado la dalbavancina, que contribuye a incrementar el arsenal terapéutico para el tratamiento de estas infecciones. La dalbavancina se ha aprobado en Estados Unidos (2014) y en Europa (2015) para el tratamiento de las infecciones agudas de piel y partes blandas en adultos causadas por *S. aureus*, incluyendo tanto las cepas sensibles como las resistentes a la meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus* del grupo *anginosus*. La larga vida media de este antimicrobiano, que oscila entre 149 y 250 h, permite la dosificación 1 vez a la semana, característica que la hace muy útil para la terapia intravenosa extrahospitalaria⁴⁻⁷.

Estructura química y mecanismo de acción de la dalbavancina

La dalbavancina es un antibiótico lipoglucopeptido semisintético, derivado estructuralmente de un glucopéptido natural (denominado A-40926) similar a la teicoplanina y producido por *Nonomura* spp.⁸. La dalbavancina se obtuvo por la modificación de los grupos funcionales (introducción de un radical amida en un grupo carboxilo) y de los azúcares del A-40926, preservando el sitio de unión al péptido D-alanil-D-alanina requerido para su actividad antimicrobiana (fig. 1). Con estas modificaciones estructurales se consigue un aumento de la actividad frente a *S. aureus* y la prolongación de la vida media. Además, la presencia de una cadena lipofílica aumenta su potencia frente a microorganismos Gram positivos.

Al igual que otros antimicrobianos de este grupo, la dalbavancina inhibe las últimas fases de la síntesis de la pared celular mediante la unión al carbono terminal del péptido D-alanil-D-alanina, precursor de las cadenas del peptidoglicano en desarrollo. De este modo interfiere con la acción de las enzimas transpeptidasas y transglucosilasas (responsables de catalizar el entrecruzamiento del peptidoglicano), evita la polimerización, destruye la integridad de la pared celular y, por tanto, causa la muerte celular^{8,9}. Este mecanismo de acción es el mismo que el de la vancomicina, pero además, la dalbavancina se une mediante su cadena lipofílica al lípido II de la membrana celular bacteriana, lo que permite reforzar su adherencia a la diana D-alanil-D-alanina y conferirle una actividad más potente in vitro que la vancomicina y que la teicoplanina.

Espectro antimicrobiano de la dalbavancina

Al igual que los glucopéptidos, los lipoglucopeptidos como la dalbavancina (debido a su elevado peso molecular) no pueden atravesar

la pared celular ni las membranas bacterianas, lo que hace que su espectro de actividad esté limitado a los microorganismos Gram positivos en los que la diana está accesible directamente. La dalbavancina presenta un amplio espectro de actividad in vitro frente a prácticamente todos los microorganismos Gram positivos de interés clínico. Aunque su espectro antimicrobiano es similar al de otros glucopéptidos, es más potente que la vancomicina frente a la mayoría de los patógenos¹⁰⁻¹⁵. En una serie publicada en 2004 con más de 6.000 cepas clínicas de bacterias Gram positivas de múltiples especies recogidas en hospitales de todo el mundo¹⁰, los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) oscilaron entre 0,015 y > 32 mg/l, pero en más del 98% de las cepas estos valores fueron ≤ 0,12 mg/l. Considerando que el punto de corte de sensibilidad definido por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)¹⁶ es ≤ 0,125 mg/l para estafilococos, estreptococos beta-hemolíticos de los grupos A, B, C y G y *Streptococcus* del grupo *anginosus*, puede considerarse que la dalbavancina tiene una excelente actividad in vitro frente a la gran mayoría de microorganismos Gram positivos.

La dalbavancina es activa in vitro frente a todos los microorganismos Gram positivos aerobios, con la excepción de aquellas especies intrínsecamente resistentes a los glucopéptidos y de aquellas cepas de microorganismos Gram positivos que expresan resistencia a la vancomicina con el fenotipo de resistencia adquirida VanA. En definitiva, la dalbavancina posee actividad in vitro frente a estafilococos, estreptococos, enterococos, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, otros bacilos Gram positivos aerobios y la mayoría de especies de cocos y bacilos Gram positivos anaerobios. Frente a todos ellos presenta una mayor potencia que la vancomicina^{4,10,11,14,17-19}.

El espectro de actividad in vitro de la dalbavancina frente a estafilococos incluye *S. aureus* y ECN, tanto sensibles como resistentes a la meticilina, y aquellos multirresistentes. También incluye a las cepas de *S. aureus* que presentan sensibilidad disminuida a la vancomicina, los resistentes al linezolid y los que tienen sensibilidad disminuida a la daptomicina. En general, la actividad de la dalbavancina frente a los estafilococos es de 8 a 16 veces superior a la de la vancomicina^{20,21}, y la CMI₉₀ de la dalbavancina frente a *S. aureus* y ECN resistentes a múltiples antimicrobianos en diferentes estudios es de 0,06 mg/l^{10,22,23}. Existen numerosos estudios a nivel mundial que determinan la actividad in vitro de la dalbavancina frente a *S. aureus* y en todos ellos los rangos de CMI obtenidos son muy similares. En general, los valores de CMI₉₀ tanto frente a SARM como frente a *S. aureus* sensibles a la meticilina (SASM) son de 0,06 mg/l^{22,23}.

En un estudio realizado en 2009 que analizó la actividad de la dalbavancina frente a microorganismos Gram positivos procedentes de todos los continentes²⁴, los valores de CMI₉₀ frente a 27.052 cepas de SASM y 19.721 cepas de SARM fueron de 0,06 mg/l en comparación con CMI de 1 mg/l de vancomicina. En otros estudios realizados en años posteriores con cepas recogidas tanto en Estados Unidos como en Europa^{20,21,23}, los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de la dalbavancina frente a *S. aureus* coinciden también en 0,06 mg/l, incluyendo tanto cepas de SASM como de SARM. Se han descrito muy escasas cepas con valores de CMI de dalbavancina superiores al punto de corte de sensibilidad de 0,12 mg/l.

Como se ha indicado anteriormente, la dalbavancina también tiene actividad frente a cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida o intermedia a la vancomicina (VISA), pero frente a estas cepas presenta unos valores de CMI de 2 a 4 veces superiores a los que se obtienen frente a cepas sensibles a la vancomicina (CMI₉₀, 0,06-1 mg/l)^{10,25}.

Tanto en cepas VISA, con valores de CMI de vancomicina de 4-8 mg/l, como en cepas con heterorresistencia a la vancomicina (hVISA), la dalbavancina mantiene una potencia superior en 4 a 8 veces a la de la vancomicina, si bien los valores de CMI de la dalbavancina son frente a muchas cepas superiores al punto de corte de 0,12 mg/l, alcanzando en algunos casos unas CMI de 0,5 mg/l, e incluso hasta

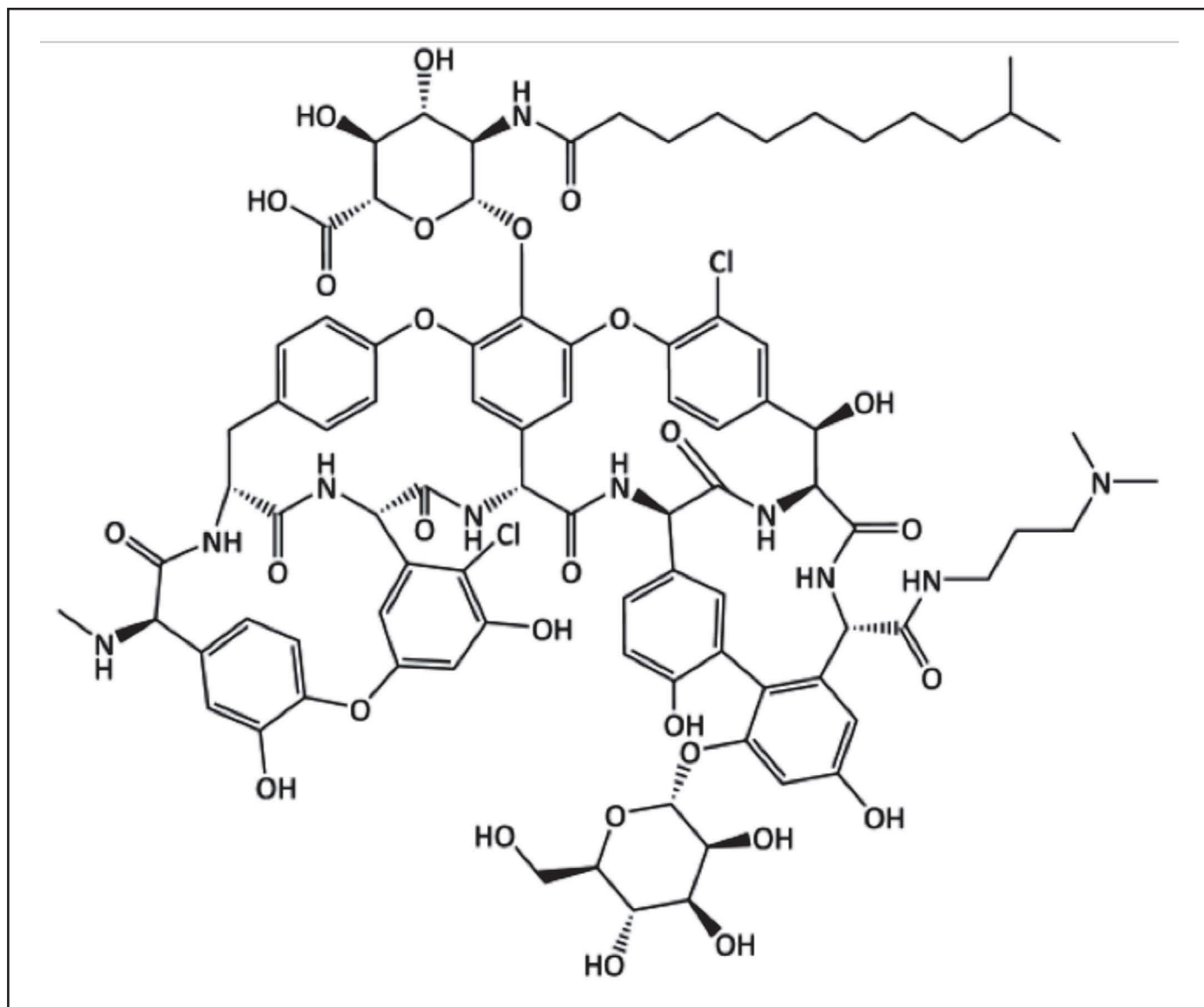


Figura 1. Estructura química de la dalbavancina.

2 mg/l²⁵, por lo que su eficacia está cuestionada en cepas VISA o hVISA con elevada CMI de vancomicina. Se puede considerar que la sensibilidad a la vancomicina es un marcador subrogado de la sensibilidad a la dalbavancina ya que, según demuestran varios estudios, más del 99,9% de las cepas sensibles a la vancomicina lo son también a la dalbavancina²⁶. Por otra parte, las cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina, también predicen una sensibilidad disminuida a la dalbavancina, ya que ambos antimicrobianos comparten el mismo mecanismo de acción y la pérdida de actividad se debe en ambos casos al engrosamiento de la pared celular y al aumento de residuos diana D-alanil-D-alanina²⁷. Al aumentar el número de dianas de unión, también aumenta la cantidad de vancomicina o de dalbavancina unidas a la pared celular, y por ello se necesitan mayores cantidades de estos antimicrobianos para obtener una eficacia similar. No obstante, sería necesario determinar si la mayor potencia de la dalbavancina frente a algunas de estas cepas (aquellas con valores de CMI de vancomicina más bajos) se podría traducir en eficacia clínica. En algunos estudios in vitro se ha observado cierto sinergismo de la dalbavancina con la oxacilina frente a *S. aureus*, incluyendo SARM y cepas VISA²⁸.

Las cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (SARV) con el fenotipo VanA son también resistentes a la dalbavancina, aunque el mecanismo de resistencia en este caso es diferente al de las cepas VISA y hVISA. La resistencia a la vancomicina en cepas de SARV se debe a la presencia del gen plasmídico *vanA* transferido desde cepas de enterococo. Este gen es responsable de modificar la diana de unión D-alanil-D-alanina en D-alanil-D-lactato, convirtiendo tanto a los glucopéptidos como a la dalbavancina en ineficaces por alteración de esta diana²⁹. No obstante, en un estudio se demostró que la dalbavancina presentaba cierta actividad frente a una cepa de SARV, inhibiéndola a una CMI de 0,5 mg/l³⁰.

Se ha demostrado también que la dalbavancina presenta actividad in vitro frente a cepas de *S. aureus* no sensibles o resistentes a antimicrobianos como daptomicina, linezolid y tigeciclina^{22,23}. En un estudio reciente realizado con cepas procedentes de infecciones de piel y partes blandas de pacientes de Europa y de Estados Unidos y recogidas entre 2011 y 2013, la dalbavancina fue de 4 a 8 veces más potente que la daptomicina y 16 veces más potente que la vancomicina y que el linezolid tanto frente a cepas de SASM como de SARM, presentando valores de CMI₅₀ y de CMI₉₀ de 0,06 mg/l.

Estos valores también se mantienen frente a cepas de SARM o de SARM con CMI de vancomicina de 1 mg/l; sin embargo, en aquellas con CMI de vancomicina de 2 mg/l las CMI de dalbavancina son superiores (rango de CMI de 0,12 mg/l a 0,25 mg/l). No obstante, en todos los casos, la dalbavancina fue más activa que los comparadores, incluso frente a cepas con CMI de vancomicina de 2 mg/l²³.

Finalmente, en un estudio multicéntrico realizado en España en 2006 en el que participaron 143 hospitales se determinó la actividad in vitro de la dalbavancina frente a 439 cepas de *S. aureus* (30% SARM) y todas ellas fueron sensibles con un valor de CMI₉₀ ≤ 0,12 mg/l, lo que suponía una actividad al menos 8 veces superior a la de la vancomicina o la teicoplanina³¹.

La dalbavancina también presenta una potente actividad in vitro frente a todas las especies de ECN en las que se ha estudiado y es bactericida frente a ellas³⁰. En general, los valores de CMI₉₀ son de 0,06 mg/l tanto frente a cepas sensibles como resistentes a la meticilina recogidas en diferentes estudios realizados a nivel mundial, y se han descrito muy escasas cepas con CMI de 0,25 mg/l o superiores^{10,24,25}. En el mismo estudio multicéntrico nacional indicado anteriormente, se analizó también la actividad de la dalbavancina frente a 370 cepas de ECN (63% resistentes a la meticilina), y todas ellas fueron sensibles a este antimicrobiano, con una CMI₉₀ ≤ 0,12 mg/l. En este caso, la actividad también era al menos 8 veces superior a la de los glucopéptidos³¹. En ensayos de curvas de muerte, la dalbavancina ha demostrado ser lentamente bactericida frente a *S. aureus* y ECN a concentraciones de 4 veces la CMI a las 24 h, pero presenta escaso poder bactericida a las 3-12 h³⁰. De todos estos estudios multicéntricos en los que se ha analizado un gran número de cepas, se puede deducir que la resistencia de los estafilococos a la dalbavancina es muy poco frecuente, y se ha comunicado en menos del 1% de las cepas estudiadas^{20,21}.

En cuanto a la actividad frente a *Enterococcus* spp., aunque la dalbavancina es activa in vitro frente a cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* sensibles a la vancomicina, presenta mayores valores de CMI que frente al resto de las especies de Gram positivos. La actividad de la dalbavancina frente a los enterococos es similar a la de la teicoplanina, pero superior a la de la vancomicina. Se puede considerar también que su actividad depende de la actividad de la vancomicina, de modo que el 100% de las cepas de *E. faecalis* y de *E. faecium* sensibles a la vancomicina, lo son también a la dalbavancina con valores de CMI₉₀ que oscilan entre 0,06 y 0,12 mg/l, y en diversos estudios, al menos el 90% de cepas de *E. faecium* y *E. faecalis* sensibles a la vancomicina tienen una CMI de dalbavancina ≤ 0,12 mg/l^{10,20,21,24}. No obstante, falta por determinar el significado clínico de esta actividad in vitro, ya que no se han hecho estudios clínicos bien controlados que demuestren la eficacia y la seguridad de este antimicrobiano en infecciones causadas por estas especies. La dalbavancina mantiene su actividad frente a *E. faecalis* y *E. faecium* resistentes a la vancomicina con el fenotipo VanB (cepas resistentes a la vancomicina pero con sensibilidad variable a la teicoplanina, aunque generalmente sensibles a este último antimicrobiano) y frente a cepas de *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus* con el fenotipo VanC (intrínsecamente resistentes a la vancomicina pero sensibles a la teicoplanina), pero no tiene actividad frente a ERV con el fenotipo de resistencia VanA (cepas resistentes a la vancomicina y a la teicoplanina)¹¹. Los valores de CMI₉₀ de la dalbavancina frente a cepas de ERV con el fenotipo VanA son superiores a 4 mg/l^{11-13,21}, mientras que frente a cepas con los fenotipos VanB y VanC oscilan entre ≤ 0,06 y 2 mg/l^{11,32}. La ausencia de actividad de la dalbavancina frente a los enterococos que presentan el fenotipo VanA, pero no frente al VanB, indicaría que la dalbavancina solamente induce la expresión del gen *vanA*, pero no del gen *vanB*, a diferencia de la vancomicina, que induce la expresión de ambos genes^{9,11}. En un estudio realizado en España que determinó la actividad de la dalbavancina frente a *E. faecium* y *E. faecalis* resistentes a la vancomicina con los fenotipos VanA (101 cepas) y VanB (62 cepas), y también frente a enterococos con el fenotipo VanC (75

cepas), los valores de CMI₉₀ para cada uno de los fenotipos fueron 64, 1 y ≤ 0,12 mg/l, respectivamente. En este estudio, algunas cepas con los fenotipos VanB y VanC presentaron valores de CMI de dalbavancina > 0,12 mg/l³².

La dalbavancina es muy activa in vitro frente a *Streptococcus* del grupo *viridans* (incluyendo las cepas resistentes a la penicilina), *Streptococcus* del grupo *anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *S. pneumoniae* y estreptococos betahemolíticos, incluyendo *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. dysgalactiae*^{4,10,19,23}. Frente a todas estas especies, su actividad es de 8 a 16 veces superior a la de la vancomicina. En varios estudios multicéntricos realizados en Europa y en Estados Unidos, los valores de CMI₉₀ de la dalbavancina frente a estreptococos del grupo *viridans*, incluyendo *S. constellatus*, e incluyendo también cepas resistentes a la penicilina, oscilan entre 0,015 mg/l y 0,12 mg/l, y frente a estreptococos betahemolíticos estos valores varían entre 0,015 y 0,06 mg/l. En la mayoría de los estudios el 100% de las cepas de *S. pyogenes* son sensibles a la dalbavancina, mientras que la sensibilidad de *S. agalactiae* oscila entre el 90,8 y el 98,5%. En estos estudios solamente 14 cepas de estreptococos (4%) presentaron valores de dalbavancina por encima del punto de corte (> 0,12 mg/l) y todas ellas eran *S. agalactiae*^{20,21}. En otro estudio reciente realizado con cepas procedentes de infecciones de piel y partes blandas recogidas entre 2011 y 2013, el 100% de las cepas de estreptococos del grupo *viridans*, incluyendo las del grupo *S. anginosus*, fueron sensibles, con valores de CMI₅₀/CMI₉₀ ≤ 0,03/≤ 0,03 mg/l, al igual que frente a los estreptococos betahemolíticos como *S. pyogenes* (CMI₅₀/CMI₉₀ ≤ 0,03/≤ 0,03 mg/l), *S. dysgalactiae* (CMI₅₀/CMI₉₀ ≤ 0,03/≤ 0,03 mg/l) y *S. agalactiae* (CMI₅₀/CMI₉₀ ≤ 0,03/≤ 0,06 mg/l)²³.

Del mismo modo que en el caso de *S. aureus*, también se ha demostrado que la dalbavancina es lentamente bactericida frente a *S. pyogenes*, necesitando una incubación de 24 h para observar la erradicación bacteriana³³.

La dalbavancina también es muy activa frente a *S. pneumoniae* tanto frente a cepas sensibles a la penicilina como frente a aquellas con sensibilidad reducida o con resistencia a la penicilina, con unos valores de CMI₉₀ que oscilan entre ≤ 0,015 y 0,06 mg/l^{13,14}. Asimismo, es también activa frente a diferentes especies de bacilos Gram positivos tanto aerobios como anaerobios. Particularmente es muy activa frente a *Listeria monocytogenes*, con unos valores de CMI₉₀ que oscilan entre ≤ 0,01 y 0,06 mg/l^{10,17}. En un estudio realizado en España, el 100% de 120 cepas estudiadas presentaban un valor de CMI ≤ 0,01 mg/l, y su actividad era 64 veces superior a la de la vancomicina¹⁷. También presenta una buena actividad in vitro frente a *Bacillus anthracis*, con valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,06 y 0,25 mg/l, respectivamente y rango de ≤ 0,03 a 0,50 mg/l¹⁸, y frente a diferentes especies de *Corynebacterium* (incluyendo *C. jeikeium* y *C. amycolatum*) y *Actinomyces* spp., con valores de CMI₉₀ que oscilan entre ≤ 0,03 y 0,50 mg/l^{10,15,19}. Es de destacar también su buena actividad frente a una gran variedad de cocos Gram positivos anaerobios (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Fingoldia magna* y *Anaerococcus prevotii*, entre otros), generalmente con valores de CMI₉₀ de 0,12 mg/l, y frente a bacilos Gram positivos anaerobios (*Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Propionibacterium* spp. y algunas especies de *Clostridium*), con valores de CMI₉₀ que oscilan entre 0,12 y 0,50 mg/l; sin embargo, no tiene actividad frente a *Clostridium clostridioforme* ni frente a determinadas especies de *Lactobacillus*^{15,19}. Finalmente, la dalbavancina también es activa frente a *Clostridium difficile*, con valores de CMI que oscilan entre 0,125 y 0,5 mg/l, si bien en este estudio las CMI se determinaron en ausencia de polisorbato, por lo que probablemente su actividad frente a *C. difficile* sea mucho mayor¹⁵.

Hasta el momento actual, más del 99% de las cepas clínicas de microorganismos Gram positivos estudiadas en la pasada década han sido sensibles a la dalbavancina y no se ha descrito la emergencia de resistencia a este antimicrobiano, hecho que es poco probable que ocurra al tratarse de un antimicrobiano con un doble mecanismo de acción.

Tabla 1

Actividad in vitro de la dalbavancina frente a microorganismos Gram positivos obtenida en estudios de vigilancia a nivel mundial

Microorganismos (n)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Rango	Cepas sensibles (%)	Referencias
<i>Staphylococcus aureus</i> (64.843)	0,06	0,06	≤ 0,008-0,5	99,7	10, 20, 21
SASM (37.222)	0,06	0,06-0,5	≤ 0,008-0,5	99,7	10, 20, 21
SARM (27.261)	0,06	0,06	≤ 0,008-1	99,6	10, 20, 21
SARM (5.167)	0,06	0,06	≤ 0,03-0,25	99,7	22
SANSD (37)	0,06	0,12	≤ 0,03-0,5	91,9	22
SARL (19)	0,06	0,12	≤ 0,03-0,12	100	22
SANST (38)	0,06	0,06	≤ 0,03-0,12	100	22
VISA (8)	0,5	ND	0,50-2	0	25
hVISA (10)	0,25	0,5	0,12-0,5	20	25
ECN (2.248)	≤ 0,03	0,06-0,12	≤ 0,03-1	> 99	10, 11, 12, 20, 21
ECN MS (963)	≤ 0,03	0,06-0,5	≤ 0,03-1	> 99	10, 11, 12, 20, 21
ECN MR (2.293)	≤ 0,03	0,06-0,5	≤ 0,03-1	> 99	10, 11, 12, 20, 21
ECN teicoplanina-R (15)	≤ 0,03	0,25	≤ 0,03-0,25	> 99	11
<i>Enterococcus</i> spp. (116)	0,06	> 4	≤ 0,03-> 4	56	20, 21
ESV (663)	≤ 0,03	0,06-0,12	≤ 0,03-4	> 99	4, 12, 20, 21
ERV VanA (150)	> 4	> 4	0,25-> 4	0	20, 21, 32
ERV VanB (664)	≤ 0,03	0,12-1	≤ 0,03-2	> 99	20, 21, 32
ERV VanC (75)	≤ 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12-0,5	> 99	32
<i>E. faecalis</i> VS (586)	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03-4	> 99	10, 11
<i>E. faecalis</i> VR (98)	> 4	> 4	≤ 0,03-> 4	< 1	10, 11, 32
<i>E. faecium</i> VS (88)	0,06	0,12	≤ 0,03-4	> 99	10, 11, 21
<i>E. faecium</i> VR (192)	> 4	> 4	≤ 0,03-> 4	< 1	10, 11, 21, 32
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (307) (PS = 106; PI = 96; PR = 105)	0,03	0,06	≤ 0,03-0,12	100	14
<i>Streptococcus betaheamolíticos</i> (1.242)	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03-0,25	98,6	6, 20, 21
<i>Streptococcus pyogenes</i> (506)	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03-0,12	100	6, 20, 21
<i>Streptococcus agalactiae</i> (287)	≤ 0,03	0,12	≤ 0,03-0,25	94,4	6, 20, 21
<i>Streptococcus dysagalactiae</i> (58)	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03-0,12	100	23
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> (786)	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03-0,25	99,7	6, 20, 21
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> PI + PR (30)	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100	10
<i>Streptococcus anginosus</i> (184)	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03-0,06	100	23, 26
<i>Streptococcus bovis</i> (16)	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03-0,06	100	10
<i>Bacillus anthracis</i> (30)	0,06	0,25	≤ 0,03-0,5	ND	18
<i>Corynebacterium</i> spp. (63)	0,06-0,5	0,12-0,5	≤ 0,03-1	ND	10, 15
<i>Actinomyces</i> spp. (38)	0,25	0,5	≤ 0,03-0,5	ND	15
<i>Listeria monocytogenes</i> (138)	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03-0,12	ND	10, 17
<i>Clostridium</i> spp. (45)	0,03-0,25	0,06-2	≤ 0,03-8	ND	15, 19
<i>C. perfringens</i> (10)	0,06	0,12	0,03-0,12	ND	15
<i>C. difficile</i> (26)	0,25	0,25	0,12-0,5	ND	15
<i>C. clostridioforme</i> (14)	4	8	2,00-8	ND	15
<i>Lactobacillus</i> spp. (23)	0,5	> 32	0,06-> 32	ND	15
<i>Eubacterium</i> spp. (25)	0,25	1	0,06-2	ND	15
<i>Propionibacterium</i> spp. (15)	0,25	0,5	0,03-0,5	ND	15
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	0,12	0,25	≤ 0,03-0,5	ND	15
Otros cocos Gram positivos anaerobios (100)	0,03-0,06	0,12	≤ 0,03-0,25	ND	19

ECN: estafilococos coagulasa negativos; ERV: enterococos resistentes a la vancomicina; ESV: enterococos sensibles a la vancomicina; hVISA: *Staphylococcus aureus* con expresión heterogénea de la sensibilidad intermedia a vancomicina; ND: no definido; PI: penicilina intermedio; PR: penicilina resistente; PS: penicilina sensible; SANSD: *S. aureus* no sensible a la daptomicina; SANST: *S. aureus* no sensible a la tigeciclina; SARL: *S. aureus* resistente al linezolid; VISA: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina; VR: vancomicina resistente, incluyendo cepas con el fenotipo VanA; VS: vancomicina sensible.

Adaptada de Billeter et al⁴ y de Smith et al⁶.

En la tabla 1 se resumen los datos obtenidos en diferentes estudios de vigilancia de la actividad in vitro de la dalbavancina a nivel mundial frente a microorganismos Gram positivos aislados de pacientes hospitalizados con diversos tipos de infecciones y aislados de diferentes orígenes.

Conclusiones

La dalbavancina es un lipoglucopeptido con una excelente actividad in vitro frente a la mayoría de los microorganismos Gram positivos de interés clínico, incluyendo tanto aerobios como anaerobios, microorganismos multirresistentes, SARM y estreptococos del grupo *viridans* y *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina. Aunque es activa frente a las diferentes especies de enterococos, no tiene actividad frente a aquellas cepas que expresan el fenotipo de resistencia VanA. Actualmente, más del 98% de las cepas frente a las que se ha estudiado la actividad de dalbavancina se inhiben por concentraciones $\leq 0,12$ mg/l, que es el punto de corte de sensibilidad definido por el EUCAST. Asimismo, posee actividad lentamente bactericida frente a *S. aureus*, ECN y *S. pyogenes*. En definitiva, la dalbavancina constituye una nueva y prometedora contribución al arsenal terapéutico para el tratamiento de las infecciones por microorganismos Gram positivos, incluyendo aquellos multirresistentes. La experiencia clínica acumulada es la que finalmente determinará la posición de este nuevo antimicrobiano en el arsenal terapéutico.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nathwani D. Health economic issues in the treatment of drug-resistant serious gram-positive infections. *J Infect*. 2009; 59 Suppl 1:S40-50.
- Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu>
- Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurukularatne C. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis*. 2008;46:577-83.
- Van Bambeke F. Lipoglycopeptide antibacterial agents in gram-positive infections: a comparative review. *Drugs*. 2015;75:2073-95.
- Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic with extended activity against gram-positive infections. *Infect Dis Ther*. 2015;4:245-58.
- Scott LJ. Dalbavancin: a review in acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs*. 2015;75:1281-91.
- Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 Suppl 2:ii15-20.
- Zhanel 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.
- Streit JM, Fritsche TR, Sader H, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48:137-43.
- Streit JM, Sader HS, Fritsche T, Jones RN. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant gram-positive pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53:307-10.
- Gales AC, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against gram-positive clinical isolates from Latin American medical centres. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:95-100.
- Candiani G, Abboni M, Borgonovi M, Romano G, Parenti F. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of BI 397, a new semi-synthetic glycopeptide antibiotic. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:179-92.
- Lin G, Smith K, Ednie LM, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of dalbavancin compared to other agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:5182-4.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K, Fernandez HT. In-vitro activities of dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1968-71.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. Disponible en: <http://www.eucast.org>
- Cercenado E, Sánchez-Cambronero L, Blanco I, Goyanes MJ, Marín M, Bouza E. In vitro activity of dalbavancin, tigecycline and daptomycin against 120 clinical isolates of *Listeria monocytogenes*. En: Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: American Society for Microbiology; 2007. Abstract E-1609.
- Heine HS, Purcell BK, Bassett J, Miller L, Goldstein BP. Activity of dalbavancin against *Bacillus anthracis* in vitro and in a mouse inhalation anthrax model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:991-6.
- Goldstein EJ, Citron DM, Warren Y, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positive isolates recovered from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2875-9.
- Jones RN, Flamm RK, Sader HS. Surveillance of dalbavancin potency and spectrum in the United States (2012). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:122-3.
- 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.
- McCurdy S, Jones RN, Mendes RE, Puttagunta S, Dunne MW. In vitro activity of dalbavancin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a global surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:5007-9.
- Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Update on dalbavancin activity tested against gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and skin-structure infections in US and European hospitals (2011-13). *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:276-8.
- Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1260-3.
- Citron DM, Tyrrell KL, Goldstein EJC. Comparative in vitro activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus* species cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79:438-40.
- Jones RN, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Dunne MW, Mendes RE. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82:73-7.
- Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:99-139.
- Johnson DM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Evaluation of dalbavancin in combination with nine antimicrobial agents to detect enhanced or antagonistic interactions. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:557-60.
- Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46:668-74.
- Lin G, Credito K, Ednie LM, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:770-2.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Marín M, Castellares C, Bouza E. Comparative in vitro activity of dalbavancin against recent clinical isolates of *Staphylococcus* spp. isolated in Spain. En: Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco: American Society for Microbiology; 2006. Abstract C2-1141.
- Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Goyanes MJ, Bouza E. Comparative in vitro activity of dalbavancin against clinical isolates of vanA, vanB, and vanC enterococci. En: Abstracts of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Munich: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2007. Abstract P787.
- Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1150-4.