



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Análisis de dalbavancina en modelos experimentales

Óscar Murillo^{a,*} y Cristina El-Haj^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bLaboratorio 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*¹⁻⁵. 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 Craig⁴, 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)⁶. 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.

evaluó la eficacia de distintas dosis únicas de dalbavancina (2,5, 5 y 10 mg/kg) y se comparó con la obtenida con la administración de vancomicina y linezolid. Dalbavancina mostró una buena difusión y las concentraciones locales obtenidas después de 96 h, con todas las dosificaciones, se mantuvieron por encima de valores que muestran actividad bactericida in vitro (desde 1,5 a 5,1 µg/ml para la menor y la mayor dosificación, respectivamente).

Frente a SASM, las diversas dosificaciones de dalbavancina consiguieron una reducción estable de los recuentos bacterianos hasta 96 h después de su administración. Por su parte, frente a SARM observaron un efecto dependiente de la dosis: la dosis menor fue inefectiva (2,5 mg/kg), mientras que las 2 restantes consiguieron una reducción más moderada de la infección que la obtenida frente a SASM. En cualquier caso, una dosis única de vancomicina o de linezolid solo consiguió una reducción de los recuentos bacterianos durante unas horas, seguido de un recrecimiento posterior entre las 24 y las 48 h. Específicamente, en la comparación de la actividad conseguida con dalbavancina y vancomicina se necesitaron hasta 4 dosis de esta última administradas cada 12 h, para conseguir un efecto similar al de la dosificación única de dalbavancina. En este trabajo no se evaluó el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos utilizados.

Como conclusión final, los autores destacan la buena penetración de dalbavancina a nivel local, así como una mayor eficacia comparativa conseguida con una administración única. Por todo ello se destaca que sería suficiente una frecuencia menor de administración de dalbavancina para conseguir una eficacia similar a vancomicina.

Sepsis y endocarditis. Existen 2 estudios que han utilizado este tipo de modelos experimentales para evaluar la eficacia comparativa de dalbavancina.

En el primero de ellos, de Candiani et al⁷, se usaron además otros microorganismos y modelos experimentales cuyos resultados serán comentados en sus apartados correspondientes. En este estudio, los autores utilizaron un modelo de sepsis estafilocócica inoculando intraperitonealmente SASM en ratones inmunocompetentes, y *S. epidermidis* en ratones inmunodeprimidos mediante la administración previa de ciclofosfamida. En ambos casos, dalbavancina se evaluó comparativamente frente a vancomicina y teicoplanina, mediante la determinación de la dosis efectiva 50% (DE₅₀ —en mg/kg—), calculada de acuerdo al porcentaje de animales supervivientes el día 7 después de cada dosis. De esta manera, la DE₅₀ de dalbavancina fue siempre menor que la de los otros antibióticos, y los autores destacan su eficacia como similar a la de teicoplanina y mayor que la de vancomicina.

En el mismo trabajo, los autores usaron un modelo de endocarditis en ratas y evaluaron la eficacia de dalbavancina frente a SARM y *S. epidermidis*. En el primer caso, una dosis diaria de dalbavancina (10 mg/kg/día) durante 5 días fue igual de efectiva que vancomicina y mayor que teicoplanina, sobre la base del análisis de los recuentos cuantitativos bacterianos en el corazón y del número de supervivientes al final del experimento. De forma adicional, dalbavancina fue el único tratamiento que consiguió esterilizar un cierto porcentaje de muestras de vegetaciones endocárdicas (36%) frente a la ausencia de esterilización del resto de tratamientos y del grupo control. Los autores también evaluaron una dosis menor de dalbavancina (1,25 mg/kg/día), pero esta se mostró menos eficaz que vancomicina y similar a la pauta de teicoplanina. Frente a *S. epidermidis*, dalbavancina (dosis 2,5 mg/kg/día) obtuvo una eficacia similar a los 2 comparadores, vancomicina y teicoplanina. En conjunto, los parámetros farmacocinéticos (PK)-PD reproducidos en este estudio para las distintas dosificaciones de dalbavancina, y especialmente las de sus comparadores (vancomicina y teicoplanina), son poco discutidos, hecho que dificulta la extrapolación a la infección humana de las conclusiones obtenidas. En concreto, la dosis de vancomicina consiguió unas concentraciones pico y valle de 34 y 1,6 µg/ml, respectivamente, que podría considerarse mejorable, sobre todo según los valores valle. Por su

parte, la dosis de dalbavancina de 10 mg/kg/día consiguió un valor pico de 165 µg/ml y un valor valle a las 24 h de 19 µg/ml, con valores detectables hasta 72 h después de una dosificación única. Sobre la base de los datos obtenidos en este trabajo, los autores destacan que dalbavancina puede ser eficaz con dosis menores y administraciones con intervalos más largos que los conseguidos con vancomicina y teicoplanina. Sin embargo es destacable que la dosificación de dalbavancina resultó relevante en su eficacia final, lo que apoyaría el concepto de dependencia de la dosis en la actividad de este antibiótico y que este hecho puede ser especialmente importante frente a infecciones de difícil tratamiento.

En el otro trabajo existente en el ámbito de la endocarditis estafilocócica experimental, Lefort et al utilizan un modelo en conejos, y producen la infección con 3 cepas de *S. aureus*, 1 SARM y 2 con sensibilidad alterada a glucopéptidos (CMI a vancomicina de 8 µg/ml y teicoplanina de 16 y 32 µg/ml)⁸. El tratamiento con dalbavancina se evaluó mediante una dosis de 10 mg/kg/día durante 4 días o de 40 mg/kg en dosis única, y los resultados mostraron unos valores pico de 190 y 797 µg/ml, y un valor de AUC de 1.083 y 4.569 h-mg/l, respectivamente. Dalbavancina consiguió una eficacia antiestafilocócica similar, independientemente de la sensibilidad a glucopéptidos, y no se observaron subpoblaciones resistentes con ninguna de las dosificaciones utilizadas. Adicionalmente, los autores destacan que la administración diaria obtuvo una eficacia mayor que la dosis única, y especulan que ello se debiera a que la dosificación única produjera una exposición prolongada a concentraciones que no pueden asegurar una actividad bactericida durante todo el tiempo. Sin embargo, los propios autores destacan que las concentraciones de dalbavancina conseguidas en humanos con la dosificación de 1 g producen valores mucho más elevados que los obtenidos en los conejos, y por este motivo concluyen que sus resultados no invalidan el uso de dalbavancina en dosis única o con un intervalo prolongado entre dosis.

Finalmente, los autores afirman que la eficacia conseguida por la dosificación única de dalbavancina, aunque fue menor que la dosis diaria, resultó similar a la obtenida por vancomicina en un trabajo previo del propio grupo usando el mismo modelo experimental⁹. En la línea de confirmación de estos resultados, realizaron estudios in vitro de curvas de letalidad en presencia de medio de cultivo suplementado con suero de conejos, y observaron que la actividad de dalbavancina se vio menos afectada que la de vancomicina y teicoplanina.

Con todo ello, la principal conclusión de este trabajo es que la eficacia de dalbavancina es similar frente a cepas de *S. aureus* con o sin sensibilidad disminuida a los glucopéptidos. Los autores observaron una buena protección frente al desarrollo de resistencia y un cierto grado de actividad dependiente de la concentración de dalbavancina. La dosificación única o diaria resultó determinante para la eficacia final de dalbavancina, por lo que este hecho puede tener también un papel importante en la concreción de los intervalos entre dosis en los humanos.

Infección asociada a cuerpo extraño. En este apartado, un trabajo previo evaluó la eficacia de dalbavancina en la prevención de la infección de cuerpo extraño y otro en su tratamiento.

En el primero, los autores utilizaron conejos a los que implantaron subcutáneamente, y de forma independiente, 8 trozos de 2 cm de un catéter venoso central de poliuretano y se les administró una dosis profiláctica previa a la cirugía de dalbavancina, o bien una dosis previa de vancomicina y otra a las 24 h de la cirugía¹⁰. Una vez implantados, se infectaron los catéteres con una inyección local de *S. aureus*, se observó a los animales durante 1 semana y al final de esta se extrajeron los catéteres, se sometieron a un proceso de sonicación y se realizaron recuentos cuantitativos. Los resultados del grupo control mostraron que solo en el 50% de los casos se consiguió la colonización del catéter; en comparación con estos controles, vancomicina obtuvo un resultado similar (53% de colonización; p = 0,8) y dalbavancina disminuyó algo

más el porcentaje (28%; $p = 0,2$), pero sin ser significativamente mejor. En este trabajo, el porcentaje tan bajo de colonización obtenido con el modelo hace difícil extraer conclusiones relevantes sobre la actividad mostrada por dalbavancina, si bien los autores resaltan el potencial en este ámbito de una dosis única de este antibiótico.

En otro estudio, Baldoni et al utilizaron un modelo validado de infección de cajas de teflón que se implantan subcutáneamente en cobayas¹¹. Una vez infectado el líquido de las cajas con una cepa de SARM, 3 días después iniciaron el tratamiento intraperitoneal con dalbavancina en dosis única (40, 60 u 80 mg/kg), en solitario o en combinación con rifampicina durante 4 días. La eficacia se evaluó frente a bacterias presentes en el líquido de las cajas y frente a las adheridas a estas cajas. Los valores de C_{max} (mg/l) y AUC_{0-7d} (h·mg/l) conseguidos con cada una de las dosificaciones fueron, respectivamente, 45 y 3.393 para 40 mg/kg de dalbavancina, 56 y 4.298 para 60 mg/kg y 69 y 4.464 para 80 mg/kg. Lo más destacable fue que dalbavancina en solitario obtuvo una eficacia discreta, que resultó menor que la de rifampicina en solitario, a pesar de que en este último grupo terapéutico aparecieron cepas resistentes a rifampicina en el 38% de los casos. La combinación dalbavancina-rifampicina consiguió una eficacia significativamente mayor que la monoterapia de dalbavancina, sin diferencias en función de su dosificación, pero similar a la de rifampicina en solitario. Además, lo más destacable es que la resistencia a rifampicina solo se previno con la dosis de dalbavancina de 80 mg/kg, mientras que en el resto de dosificaciones aparecieron cepas resistentes. Como conclusiones, los autores destacan que la administración de 80 mg/kg de dalbavancina consiguió unos parámetros PK similares a los de una dosis de 1 g en humanos, y que esta pauta en combinación con rifampicina mostró una actividad notable frente a la infección de cuerpo extraño (38% de curación) y evitó la resistencia a rifampicina. No obstante, cabría destacar que en este estudio no se incluyeron otras pautas terapéuticas de combinación como comparadores y, además, que el riesgo de aparición de resistencias a rifampicina en su combinación con dalbavancina es un aspecto relevante que se debería evaluar mejor en próximos estudios.

Dalbavancina frente a otros microorganismos

En el estudio de Candiani et al, los autores utilizaron una mezcla de modelos animales y microorganismos para evaluar la eficacia de dalbavancina⁷. Por una parte, usaron un modelo de neumonía en ratas inmunocompetentes produciendo la infección con 2 cepas de *S. pneumoniae*, una sensible y otra resistente a penicilina, y el mismo modelo en ratas neutropénicas con infección por neumococo resistente a penicilina. Una vez producida la neumonía por vía traqueal, el tratamiento fue iniciado 12 h después con una dosis única de dalbavancina (1,6, 4 o 10 mg/kg) y se comparó con la eficacia de penicilina procaína G (10.000, 80.000 o 100.000 UI/kg) administrada cada 12 h durante 3 días. Los animales supervivientes se sacrificaron después de 84 h de infectarse y se procesaron los pulmones para realizar recuentos cuantitativos. Los valores de CMI de dalbavancina y penicilina fueron 0,012 y 0,06 mg/l, respectivamente, para la cepa de neumococo sensible a penicilina, y de 0,012 y 2 mg/l para la cepa resistente.

En la neumonía producida en ratas inmunocompetentes, la dosis más alta de dalbavancina (10 mg/kg) fue significativamente mejor que penicilina G (10.000 UI/kg) frente a neumococo sensible, consiguiendo una esterilización completa en todos los casos ($n = 8$) frente a ninguno en el grupo de tratamiento con penicilina. En el caso de la infección por neumococo resistente a penicilina, la misma dosis de dalbavancina fue también la más eficaz, y consiguió la esterilización en el 50% de los casos.

En la neumonía producida por neumococo resistente a penicilina en ratas inmunodeprimidas, dalbavancina consiguió unos descensos de recuentos bacterianos más modestos y una esterilización de las muestras pulmonares en el 27% de los casos. Adicionalmente, las 2

dosificaciones de dalbavancina evitaron la muerte de los animales en todos los casos y, en conjunto, su actividad fue superior a la de la penicilina (100.000 UI/kg).

En todos los experimentos, la dosis más elevada de dalbavancina fue la más eficaz, por lo que se destacó una actividad dependiente de la concentración de este antibiótico.

En el mismo estudio de Candiani et al⁷, los autores utilizaron el modelo de sepsis en ratones producida por *S. pneumoniae* en ratas inmunocompetentes y por *E. faecalis* en ratas inmunodeprimidas. En el primer caso, dalbavancina y teicoplanina fueron ligeramente más efectivas que vancomicina (en función de las dosis DE_{50}), mientras que en la infección enterocócica dalbavancina fue menos activa que teicoplanina.

Finalmente, la eficacia de dalbavancina también se ha evaluado en un modelo murino de inhalación de ántrax, en el que se utilizaron distintas dosificaciones de dalbavancina administradas cada 36 o 72 h intraperitonealmente¹². Su eficacia se evaluó según la supervivencia de los animales, y se comparó con la de ciprofloxacino administrado diariamente como pauta de referencia, que consiguió una supervivencia del 100% de los casos. En función del retraso en iniciar el tratamiento con dalbavancina después de la infección, esta consiguió un porcentaje entre el 70 y el 100% de éxito. Los autores destacan la actividad de dalbavancina como alternativa en esta infección, si bien insisten en la necesidad de realizar más estudios en este ámbito.

Conclusiones

La realidad actual de las infecciones por microorganismos Gram positivos multirresistentes conlleva el interés por investigar nuevos antibióticos para este ámbito. Dalbavancina supone la aparición de un lipoglucopeptido con mayor actividad antiestafilocócica *in vitro* respecto a los predecesores vancomicina y teicoplanina, y con una prolongada vida media que ha de permitir unos amplios intervalos entre sus dosificaciones. Los conocimientos sobre la eficacia de dalbavancina a nivel experimental se han acumulado mayoritariamente en la infección estafilocócica, donde ha mostrado una actividad dependiente de la dosis que, juntamente con su elevada vida media, le permite una eficacia similar a la de los glucopeptidos previos, con dosis proporcionalmente menores administradas menos frecuentemente. De forma destacable, el grado de resistencia a metilina y la sensibilidad intermedia a glucopeptidos no parecen disminuir significativamente la eficacia de dalbavancina. Sin embargo, todavía es mucho lo que se necesita saber al respecto de este nuevo antibiótico, especialmente en el ámbito de las infecciones estafilocócicas de difícil tratamiento, donde la dosificación elevada o la administración con intervalos menores parece jugar un papel relevante, así como en su actividad frente a otros microorganismos Gram positivos. En este capítulo se exponen los conocimientos acumulados mediante modelos animales experimentales al respecto de la eficacia de dalbavancina y su seguridad frente al desarrollo de resistencia.

Conflicto de intereses

O.M. ha realizado labores de asesoría para Pfizer y Novartis.

C.E.H. declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurukularatne. Dalbavancin: A novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2008;46:577-83.
2. Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity *in vitro* and *in vivo* of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:S2,ii15-20.
3. Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. Review of dalbavancin, a novel semisynthetic lipoglycopeptide. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:717-33.
4. Andes D, Craig WA. *In vivo* pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1633-42.
5. Bowker KE, Noel AR, MacGowan AP. Pharmacodynamics of dalbavancin studied in an *in vitro* pharmacokinetic system. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:802-5.

6. Jabes D, Candiani G, Romanó G, Brunati C, Riva S, Cavaleri M. Efficacy of dalbavancin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the rat granuloma pouch infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1118-23.
7. Candiani G, Abbondi M, Borgonovi M, Romanó 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.
8. Lefort A, Pavie J, Garry L, Chau F, Fantin B. Activities of dalbavancin in vitro and in a rabbit model of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1061-4.
9. Pavie J, Lefort A, Plov MC, Massias L, Chau F, Garry L, et al. Influence of reduced susceptibility to glycopeptides on activities of vancomycin and teicoplanin against *Staphylococcus aureus* in experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2018-21.
10. Darouiche RO, Mansouri MD. Dalbavancin compared with vancomycin for prevention of *Staphylococcus aureus* colonization of devices in vivo. *J Infect.* 2005;50:206-9.
11. Baldoni D, Furustrand-Tafin UF, Aeppli S, Angevaere E, Oliva A, Haschke M, et al. Activity of dalbavancin, alone and in combination with rifampicin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a foreign-body infection model. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:220-5.
12. 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.