

P-. Eficacia de daptomicina y cloxacilina en el tratamiento de la endocarditis experimental por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina.

C. García de la Mària, J. García-González, M. Villamonte, M. Almela, J. Ambrosioni, E. Quintana, M. Hernández-Meneses, C. Falces, A. Téllez, JM. Pericás, B. Vidal, J. Llopis, A. Moreno, J.M. Miró y el Grupo de Estudio de la Endocarditis del Hospital Clínic. Hospital Clínic - IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona.

*E-mail: jmimiro@ub.edu

Introducción: *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más frecuente de la endocarditis infecciosa (EI) en nuestro entorno. Para tratar la infecciones por *S. aureus* sensible a la meticilina, (MSSA), cloxacilina sigue siendo el antibiótico de elección pero ya no se recomienda la adición de gentamicina. (ESC guidelines in Habib G et al, Eur Heart J. 2015).

Sakoulas et al. han demostrado que la combinación de daptomicina con antibióticos β-lactámicos como la nafcilina o la cloxacilina son efectivos en el tratamiento de bacteriemias por *S. aureus* resistentes a la meticilina refractarios al tratamiento y previenen la aparición de resistencias (Dhand A, et al. Clin Infect Dis. 2011; 53:158-163).

Nuestro grupo ha demostrado que la combinación de daptomicina más cloxacilina o fosfomicina tiene una actividad sinérgica y bactericida en el tratamiento de la endocarditis experimental por MRSA (García de la Maria C et al. AAC. 2018).

Objetivo: Evaluar la actividad de daptomicina más cloxacilina comparada con cloxacilina (CLO), daptomicina (DAP) o ceftarolina (CFT) en monoterapia frente a una cepa de SASM en el modelo animal de endocarditis experimental.

Métodos: 1. ESTUDIO IN VIVO: 1.1. Estudios farmacocinéticos

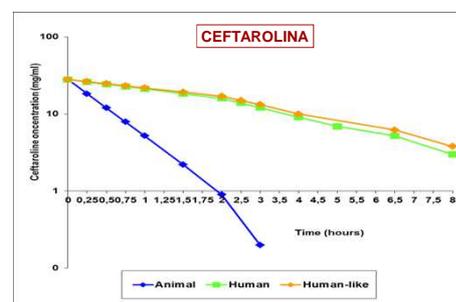
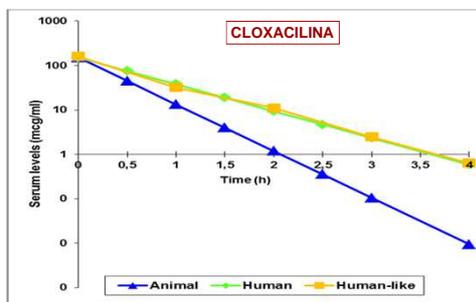
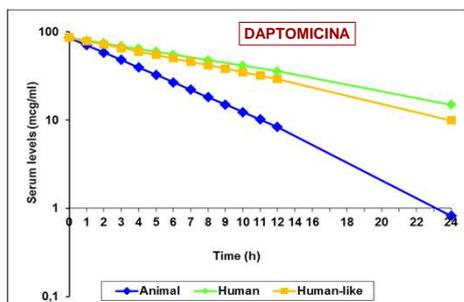
Aplicación del modelo de farmacocinética humanizada: La simulación de las pautas de DAP (6 mg/kg/día), CLO (2 g/4h) y CFT (600 mg/12h) se llevó a cabo con un sistema de bombas de infusión controladas por un programa informático diseñado para reproducir en los animales, los niveles de los antibióticos en sangre que se alcanzan en humanos mediante una infusión intravenosa.

1.1. Estudios farmacocinéticos e instalación del sistema de bombas de infusión.

Se indujo una endocarditis trombótica no infecciosa en la válvula aórtica de acuerdo con el modelo descrito por Perlman & Freedman (Yale J Biol Med. 1971; 44: 206-212). Simultáneamente en el día 0, uno o dos catéteres fueron colocados en la vena cava superior a través de la vena yugular. Se tunelizaron subcutáneamente hasta la región interescapular. La porción externa de los catéteres en la yugular se conectaron a un "swivel" y se unieron al sistema de bombas de infusión controladas desde el ordenador. A las 18 h de la inducción de una EE aórtica trombótica no bacteriana, se inoculó vía intravenosa, 8×10^5 ufc/mL de la cepa MSSA-673. A las 48 h de la infección, los animales se trataron durante 48h con las siguientes pautas: CLO (2g/4h), CFT (600 mg/12h), DAP (6 mg/kg/d) o DAP + CLO. Finalizado el tratamiento, los animales se sacrificaron después de transcurrir seis semi-vidas del antibiótico. Se recuperaron aseptícamente las vegetaciones de la válvula aórtica, el tercio medio del bazo y el tercio medio del riñón izquierdo y se cultivaron cuantitativa y cualitativamente.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Para comparar la tasa de vegetaciones estériles y analizar si había diferencia entre los grupos de tratamiento se utilizó el test exacto de Fisher. Para comparar las medianas de los valores de \log_{10} ufc/g de tejido entre los grupos de tratamiento se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

RESULTADOS: *In vitro:* Las CMI/CMBs para CLO, CFT y DAP fueron de 0,5/1, 0,25/0,25, y 0,25/0,25 mg/L para SASM-673. CC30; agr III.



Grupos de tratamiento	Vegetación estéril/total (%)	Mediana (RIQ) (\log_{10} UFC/g veg)	Bazo estéril/total (%)	Mediana (RIQ) (\log_{10} UFC/g bz)	Riñón estéril/total (%)	Mediana (RIQ) (\log_{10} UFC/g rñ)
Control (no tratado)	0/10 (0)	9.8 (9.5 -10.5)	0/10 (0)	5.6 (5.2 - 5.9)	0/10 (0)	4.7 (4 -5.3)
CLO (2g/4h)	3/10 (30) ^a	4.7 (0.5 - 6) ^d	9/10 (90) ^g	0 (0 - 0) ⁱ	2/10 (80)	0 (0 - 0)
CFT (600 mg/12h)	3/10 (30) ^b	3.4 (0 -5.3) ^e	9/10 (90)	0 (0 - 0)	9/10 (90)	0 (0 - 0)
DAP (6mg/kg/24h)	4/10 (40) ^c	2.6 (0 - 5.5) ^f	5/10 (50) ^{g,h}	1 (0 - 2.7) ^{i,j}	5/10 (50) ^k	1 (0 - 3.8) ^l
DAP+CLO	9/10 (90) ^{a,b,c}	0 (0 - 0) ^{d,e,f}	10/10 (100) ^h	0 (0 - 0) ⁱ	10/10 (100) ^k	0 (0 - 0) ^l

^aP=0,02; ^bP= 0,02; ^cP= 0,057 ^dP= 0,015; ^eP=0.019; ^fP=0,063; ^gP= 0,05; ^hP=0,033; ⁱP= 0,74; ^jP= 0,063; ^kP= 0,033; ^lP= 0,063

CONCLUSIONES: En el modelo de EE por SASM, CFT y CLO presentaron la misma actividad. La combinación de DAP + CLO fue sinérgica y bactericida y presentó una mejor actividad que CLO en la tasa de esterilización de las vegetaciones aórticas y mejor actividad en bazo y riñón que DAP en monoterapia previniendo la aparición de aislados no susceptibles a la daptomicina.