SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

V CONGRESO SEICAV
Madrid. 6-8 de Oct, 2016.

ENDO 07: Cloxacilina más Vancomicina vs Cloxacilina más Daptomicina en el tratamiento de la endocarditis experimental por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

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

***jmmiro@clinic.cat**

Antecedentes

- *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más frecuentes de la endocarditis infecciosa (EI). De ellos, hasta un 30% pueden presentar resistencia a la meticilina (SARM).

- Las guías de las sociedades americana (AHA) y europea (ESC) de cardiología del tratamiento de la EI del año 2015 recomiendan el uso de pautas basadas en la vancomicina, que tiene una eficacia subóptima incluso cuando se ajusta al parámetro farmacodinámico ABC/CMI >400. Por ellos, se precisan de nuevos antimicrobianos y de nuevas terapias combinadas para tratar esta grave enfermedad infecciosa.

- Sakoulas *et al*. han demostrado que la combinación de daptomicina y β-lactámicos, es efectiva en el tratamiento de pacientes con bateriemia refractoria por SARM (*Dhand A, et al. Clin Infect Dis. 2011; 53:158–163*)

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la combinación de cloxacilina (CLO) más vancomicina (VAN) o daptomicina (DAP) en comparación con la vancomicina en monoterapia para una cepa de SARM, en el modelo animal de endocarditis experimental (EE) siguiendo una farmacocinética humanizada.

Material y Métodos

1. Estudio *In vitro*

1.1 Microorganismos: Se realizó el estudio con una cepa de SARM aislada en un paciente diagnosticado de EI en nuestro centro (SARM-277).

1.2 Determinación de la sensibilidad antibiótica: La concentración mínima inhibitoria (CMI) y la concentración mínima bactericida (CMB) se realizaron por el método de microdilución en caldo Mueller Hinton suplementado con Ca^{2+} a concentración final de 50 mg/L para DAP siguiendo las recomendaciones del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Como cepa control se utilizó *S. aureus* ATCC 29213.

Material y Métodos

2. Estudio *In vivo*

2.1. Estudios farmacocinéticos

2.1.2. Aplicación del modelo de farmacocinética humanizada: La simulación de las pautas de CLO (2 g/4h), VAN (1 g/6h) y DAP (6 mg/kg/dia) 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.

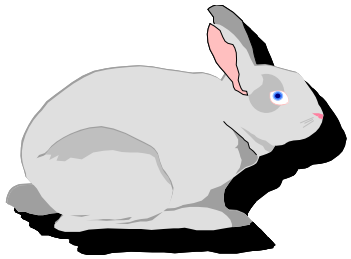
Material y Métodos

2.2. Inducción de la endocarditis 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, otros dos catéteres fueron colocado en la vena cava superior a través de la vena yugular para infundir los antibióticos. Se tunelizaron subcutáneamente hasta la región interescapular. La porción externa del catéter en la yugular se conectó a un “swivel” y se unió al sistema de bombas de infusión controladas desde el ordenador. A las 18/h, se inoculó vía intravenosa, 7 x 10^5 ufc/mL de la cepa SARM-277. A las 24 h se inició el tratamiento antibiótico que se prolongó durante 48h. Una vez finalizado el tratamiento, los animales se sacrificaron y las vegetaciones de la válvula aórtica se extrajeron quirúrgicamente.

Modelo de Endocarditis Experimental

Día



0 — **Inducción de la endocarditis trombotica no bacteriana de la vàlvula aórtica mediante la inserción de un catéter a través de la carótida (Garrison & Freedman, 1970).**

1 — **Inóculo de 1mL iv con 7 x 10^5 ufc/mL SARM-277**

2 — **A las 16 h, se toman hemocultivos de todos los animales, se inicia el tratamiento antibiótico y se sacrifican los animales control.**

3
4 — **Se mantiene el tratamiento antibiótico durante 48h.**

5 — **Los animales se sacrifican cuando ya no hay niveles de los antibióticos en sangre.**

Las vegetaciones de la válvula aórtica se cultivan cuantitativa y cualitativamente.

Material y Métodos

3. ANALISIS DE LAS VEGETACIONES

• Los resultados se expresaron como proporcion de vegetaciones estériles y como mediana y rango intercuartílico (RIC) del número de $\log_{10}$ UFCs por gramo de vegetación.

• Se asignó el valor de 2 $\log_{10}$ ufc/g de vegetación cuando no se detectó crecimiento cuantitativo pero sí crecimiento cualitativo (cultivo del resto del homogenizado).

• Se asignó un valor de 0 $\log_{10}$ ufc/g de vegetación y se consideró a la vegetación estéril cuando no se detectó crecimiento ni en el cultivo cuantitativo inicial ni en el cultivo del resto del homogenizado (cultivado durante una semana).

Material y Métodos

4. GRUPOS DE TRATAMIENTO

- VAN (simulando 1 g/6h iv)
- DAP (simulando 6 mg/Kg/d iv)
- CLO+VAN (simulando 2 g/4h iv + 1 g/6h iv)
- CLO+DAP (simulando 2 g/4h iv + simulando 6 mg/Kg/d iv)

5. ANALISIS ESTADISTICO

Para comparar la tasa de vegetaciones estériles y analizar si había diferencias entre los grupos de tratamiento se utilizó el test exacto de Fisher.

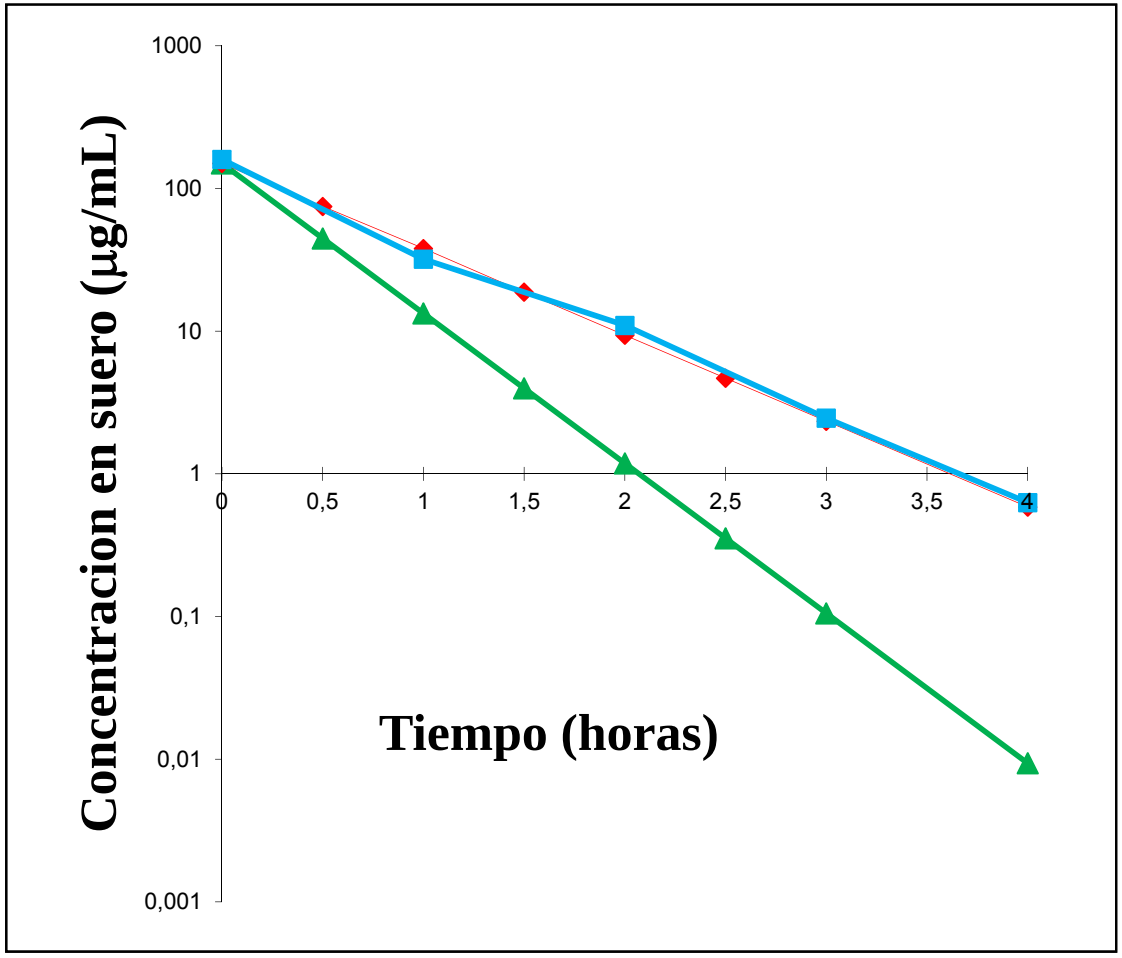
Para comparar las medianas de los valores de $\log_{10}$ ufc/g de tejido entre los grupos de tratamiento se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

RESULTADOS *In Vitro*: CMIs/CMBs

Cepa	MRSA-277
	CMI/CMB* (µg/mL)
CLO	>512/-
VAN	2/2
DAP	0.5/0.5

*microdilucion en caldo

ESTUDIO FARMACOCINETICO PARA CLOXACILINA



Valores en humanos*

Dosis	2 g
K (h^{-1})	1.39
$t_{1/2}$ ß (h)	0.5
AUC_{0-4}(µg.h/mL)	108.20

Valores en el animal (n=5)

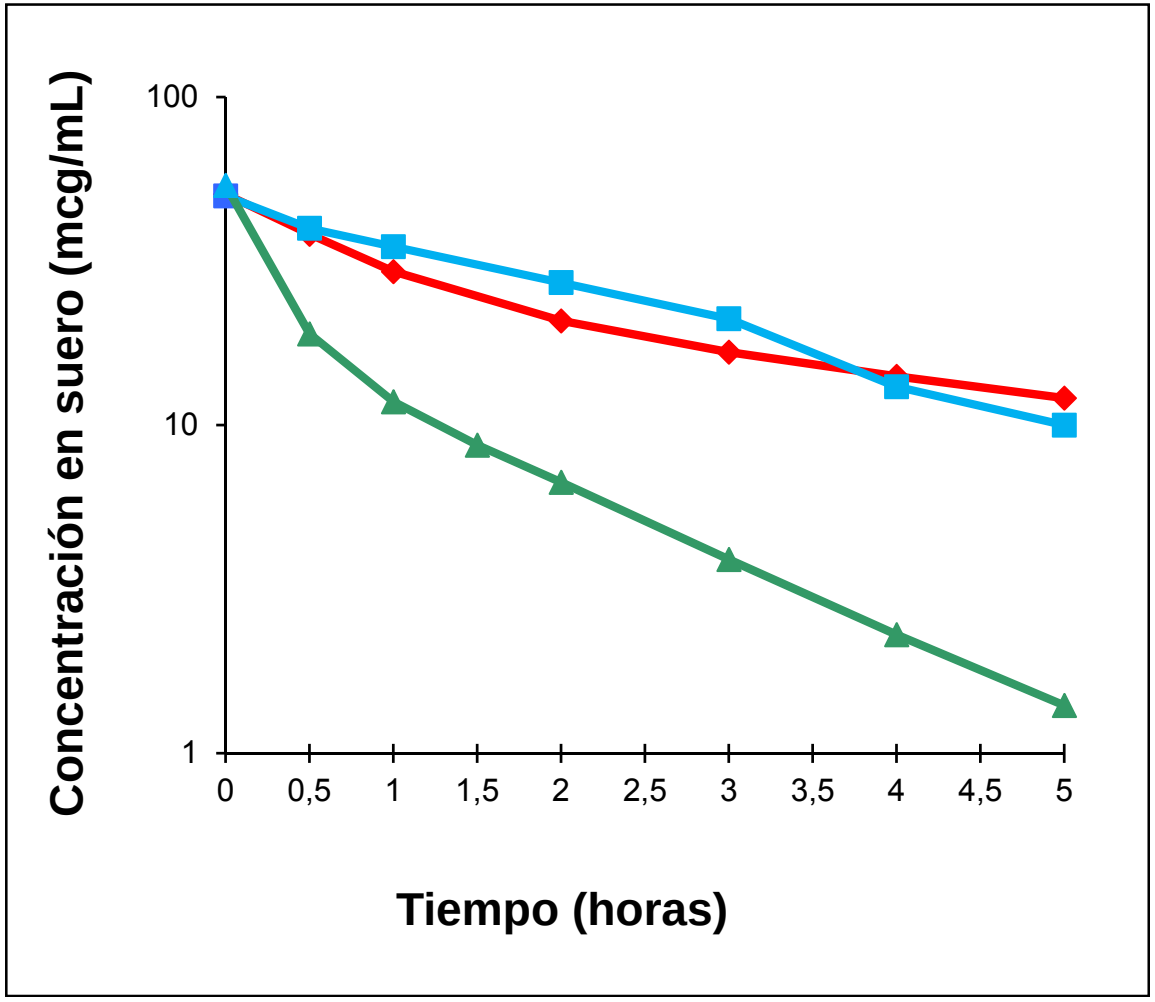
K (h^{-1})	2.42 ± 0.44
$t_{1/2}$ ß (h)	0.29 ± 0.06
AUC_{0-4} (µg.h/mL)	63.41 ± 12.55

Valores humanizados (n=5)

K (h^{-1})	1.43 ± 0.12
$t_{1/2}$ ß (h)	0.49 ± 0.04
AUC_{0-4} (µg.h/mL)	105.10 ± 8.95

* Mensa J et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana, 2011

ESTUDIO FARMACOCINETICO PARA VANCOMICINA



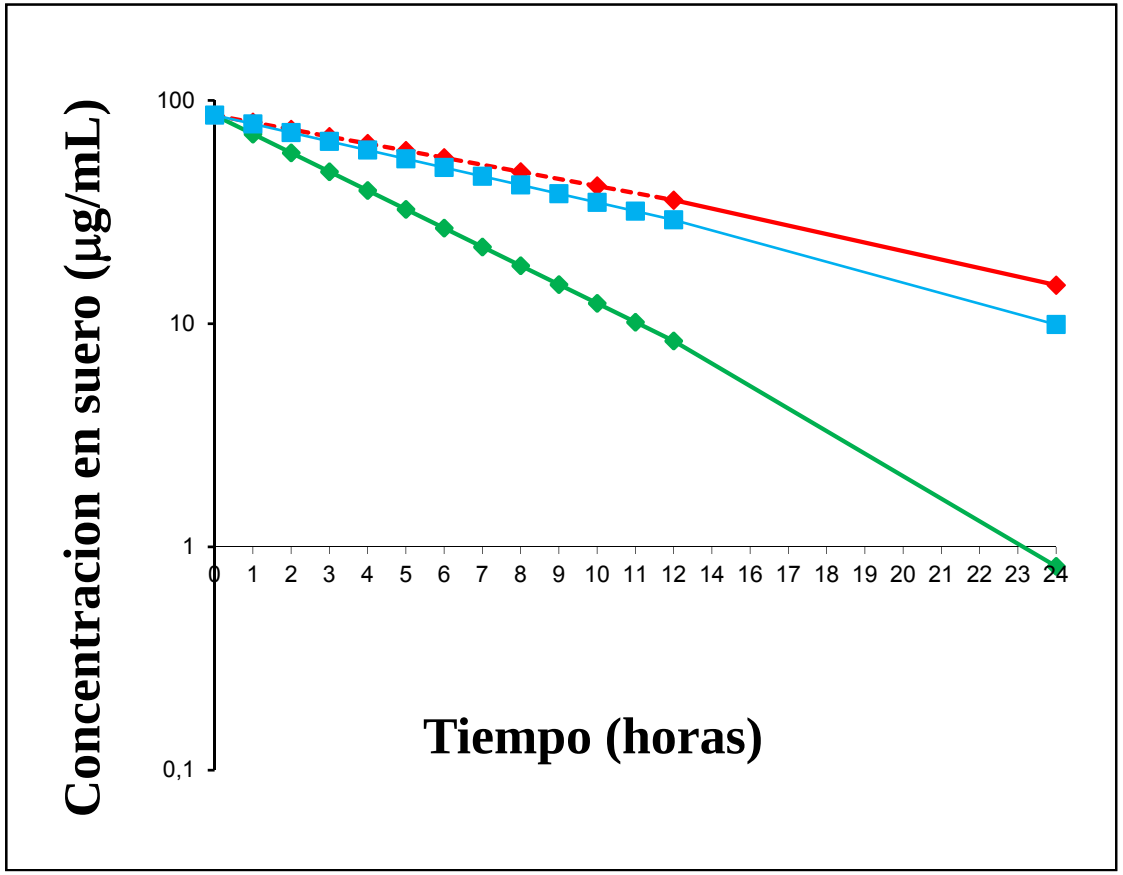
Valores en humanos*
Dosis 1 g/12h
K (h^{-1}) 0.15
$t_{1/2}$ β (h) 4.6
ABC (μg.h/ml) 358.6

Valores en el animal (n=5)
K (h^{-1}) 0.53 ± 0.14
$t_{1/2}$ β (h) 1.3 ± 0.4
ABC (μg.h/ml) 101.5 ± 16

Valores humanizados (n=5)
K (h^{-1}) 0.18 ± 0.03
$t_{1/2}$ β (h) 3.8 ± 1.2
ABC (μg.h/ml) 298.8

*Blouin R et al. Antimicrob Agents and Chemother. 1982; 21: 575-580

ESTUDIO FARMACOCINETICO PARA DAPTOMICINA



Valores en humanos*

Dosis	6 mg/kg
K (h^{-1})	0.073
$t_{1/2}$ ß (h)	9.5
AUC (µg.h/mL)	1600

Valores en el animal (n=5)

K (h^{-1})	0.194 ± 0.01
$t_{1/2}$ ß (h)	3.6 ± 0.2
AUC (µg.h/mL)	846 ± 132

Valores humanizados (n=5)

K (h^{-1})	0.09 ± 0.015
$t_{1/2}$ ß (h)	7.6 ± 1.3
AUC (µg.h/mL)	1148 ± 206

* Cubist data

RESULTADOS *In Vivo*: Modelo de endocarditis experimental (EE)

Grupos de tratamiento	nº veg. estériles / nº total (%)	Median log_{10} CFU/g of vegetation (IQR)
Control (no tratado)	0 / 15 (0)	10 (9.8 – 10)
VAN (1g/6h)	8 / 16 (50)[a,b,c]	1 (0 – 2.2)[f,g]
DAP (6mg/kg/24h)	13 / 18 (72)[a,d]	0 (0 – 1.5)[f,h]
CLO (2g/4h) + VAN	13 / 15 (87)[b,e]	0 (0 – 0)[g,i]
CLO (2g/4h) + DAP	14 / 16 (88)[c,d,e]	0 (0 – 0)[h,i]

[a]*P*= 0.291; [b]*P*= 0.054; [c]*P*= 0.054; [d]*P*= 0.405; [e]*P*= 1; [f]*P*= 0.266; [g]*P*= 0.163; [h]*P*= 0.463; [i]*P*= 0.922

CONCLUSIONES

- En el modelo animal la combinación de CLO + VAN fue sinérgica y tuvo un actividad similar a la combinación de CLO+DAP tanto en el porcentaje de vegetaciones estériles (*P*= 1) como en la reducción de bacterias en las vegetaciones (*P*=0.922).
- La potencial nefrotoxicidad puede ser un factor limitante en la aplicación de esta combinación de CLO+VAN.
- El ensayo clínico CAMERA-2 (clinicaltrials.gov#NCT02365493) podrá aclarar cual es la combinación más eficaz y segura.

FINANCIACIÓN

- **FIS 08/0268 y FIS 11/01131** (Instituto de Salud Carlos III, Madrid).
- **REIPI** Red Española para la investigación en Enfermedades Infecciosas [REIPI RD06/0008]).
- Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB)
- Fundación Máximo Soriano, Barcelona.
- Cubist proporcionó la daptomicina.

CLÍNIC BARCELONA Hospital Universitari

UNIVERSITAT DE BARCELONA

IDIBAPS

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Instituto de Salud Carlos III

Unión Europea

Fondo Europeo de Desarrollo Regional

"Una manera de hacer Europa"

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa REIPI