

# Dalbavancina como tratamiento prolongado de rescate en infección protésica articular

CARRIÓN MADROÑAL IM<sup>1</sup>, SÁNCHEZ DEL MORAL R<sup>1</sup>, VILLALBA MORENO AM<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

2 Servicio de Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Norte de Huelva. Riotinto. Huelva (España)

Fecha de recepción: 15/05/2020 - Fecha de aceptación: 27/06/2020

## RESUMEN

Dalbavancina es un agente antibacteriano perteneciente al grupo de los lipoglicopéptidos semisintéticos de larga vida media, con gran actividad sobre microorganismos grampositivos y con un perfil de efectos adversos aceptable. Hasta la fecha, ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos en adultos, sin indicación en

infecciones de hueso y articulaciones.

La mayoría de los casos de infección protésica articular descritos en la literatura con dalbavancina en tratamiento prolongado, han sido durante un periodo no superior a 4 semanas. Se describen una serie de casos de infección osteoarticular de material protésico tratados de forma prolongada y como rescate con dalbavancina.

Palabras clave: **Dalbavancina, infección protésica articular, *Staphylococcus* meticilin-resistente, tratamiento prolongado.**

## *Dalbavancin as prolonged-salvage treatment in prosthetic joint infection*

### SUMMARY

Dalbavancin is an antibacterial agent that belongs to the group of semi-synthetic lipoglycopeptides of long half-life, with great activity in gram-

positive microorganisms and with an acceptable adverse effects profile. To date, it has been authorized for the treatment of skin and soft tissue infections in adults, with no indication of

bone and joint infections.

Most cases of joint prosthetic infection described in the literature with dalbavancin in prolonged treatment have been for a period not exceeding 4 weeks.

A series of cases of prosthetic joint infection treated for a long time and as salvage with dalbavancin are described.

Key words: **Dalbavancin, methicillin-resistant *Staphylococcus*, prolonged treatment, prosthetic joint infection.**

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares por material protésico constituyen una de las complicaciones graves, aunque infrecuentes, de la artroplastia en los pacientes tras la intervención quirúrgica, ya que generan reingresos, reintervenciones quirúrgicas y requieren tratamiento antibiótico prolongado<sup>1</sup>.

Dalbavancina es un antibiótico lipoglicopéptido autorizado en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos<sup>2</sup>, con actividad potente contra estafilococos, incluidas las cepas resistentes a la meticilina y las cepas con resistencia heterogénea intermedia a vancomicina<sup>3,4</sup>; sin embargo, por el momento carece de indicación en infecciones de hueso y articulaciones. Además de su gran actividad contra microorganismos grampositivos, dalbavancina también ha mostrado buen perfil de penetración en hueso, así como en líquido sinovial<sup>5</sup>.

Aunque dalbavancina se muestra como una opción eficaz, son pocos los casos publicados en este escenario tratado de forma prolongada más allá de 4 semanas<sup>3,6</sup>.

Se describen una serie de casos de infección osteoarticular de material protésico tratados de forma prolongada y como rescate con dalbavancina.

## DESCRIPCIÓN DE CASOS

**Caso 1:** Mujer de 80 años intervenida de prótesis de rodilla en 2018, es ingresada en 2019 por signos de infección protésica. Fue sometida a dos desbridamientos quirúrgicos en cuyos cultivos se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina (SARM). Recibió tratamiento con vancomicina 1g/8h durante 10 días y posteriormente desescalado con clindamicina 600 mg/8h durante 7 días. Tras la falta de respuesta al tratamiento, se realizó limpieza quirúrgica, añadiendo al tratamiento rifampicina 600 mg/24h. Posteriormente, se inició dalbavancina semanal para continuarla al alta. En total recibió cinco dosis de dalbavancina junto con rifampicina 1200 mg/24h oral, obteniéndose buena respuesta clínica con negativización de cultivos.

**Caso 2:** Varón de 75 años intervenido en 2016 de columna lumbar con material de osteosíntesis. Ingresó en 2019 por signos de infección en herida quirúrgica instrumentada. En las muestras se aisló *Enterococcus faecalis*, iniciándose tratamiento con ampicilina 2g/4h y ceftriaxona 2g/12h. Tras cuatro semanas sin mejoría, el paciente fue sometido a desbridamiento quirúrgico. En los cultivos intraoperatorios se aisló *Staphylococcus epidermidis* resistente a

oxacilina y *Enterococcus faecalis*, por lo que se añadió al tratamiento vancomicina 1 g/12h. Tras cinco días se sustituyó vancomicina por linezolid 600 mg/12h oral, el cual se suspendió tras quince días por toxicidad hematológica, iniciando tratamiento con amoxicilina/8h oral. Con vistas al alta, se inició tratamiento con dalbavancina semanal. Tras 63 días con amoxicilina y 7 dosis semanales de dalbavancina, presentó evolución favorable sin signos de infección en implante y herida, y cultivos negativos.

**Caso 3:** Mujer de 61 años intervenida de prótesis de cadera en 2019. Tras el alta, es reingresada por infección protésica. Fue sometida a desbridamiento quirúrgico en cuyas muestras se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*. Recibió tratamiento con ampicilina 2g/6h y ceftazidima 2g/8h durante 15 días, obteniéndose tras nueva limpieza quirúrgica cultivos intraoperatorios negativos. Tras la buena evolución clínica y PCR en descenso, fue dada de alta con antibioterapia oral (amoxicilina y ciprofloxacino).

A las cuatro semanas, fue reingresada por empeoramiento de la herida quirúrgica. Se realizó nuevo desbridamiento quirúrgico, aislando en las muestras SARM y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a quinolonas. Inició tratamiento con ceftazidima 2g/8h y vancomicina 1g/12h. Tras cuatro días, se modificó vancomicina por daptomicina 600 mg/24h tras valorar evolución y antibioterapia recibida. Dos semanas después, fue sometida a segundo desbridamiento con extracción de prótesis. Dado el empeoramiento de la paciente y la evolución tórpida de la herida quirúrgica, se añadió al tratamiento amikacina 750 mg/24h y se realizó un tercer desbridamiento quirúrgico, en cuyas muestras intraoperatorias se aisló nuevamente SARM.

Tras dos semanas de tratamiento, se suspendieron amikacina y ceftazidima, manteniéndose antibioterapia con daptomicina. Con el objetivo de acelerar y mejorar la evolución de la herida, se inició terapia de cierre asistido por vacío en la que se obtuvo abundante contenido purulento.

Tras 45 días de tratamiento dirigido con daptomicina, se modificó antibioterapia a clindamicina 600/8h y dalbavancina semanal. La paciente presentó mejoría clínica con drenajes menos cuantiosos y purulentos tras recibir la primera dosis de dalbavancina. Tras 35 días de tratamiento con clindamicina y 8 dosis de dalbavancina, la paciente fue dada de alta por mejoría clínica, cultivos negativos y buena evolución de la herida quirúrgica.

## DISCUSIÓN

La incidencia de infecciones por material protésico en nuestro medio se sitúa entre el 1-3%, siendo los estafilococos coagulasa negativa y *Staphylococcus aureus* los agentes etiológicos más predominantes (30-40% y 12-23%, respectivamente) y los responsables de alrededor del 65% de los casos<sup>7,8</sup>.

Para el tratamiento de las infecciones articulares agudas, particularmente cuando se manejan con desbridamiento quirúrgico y retención del implante protésico, se requieren de 6 a 12 semanas de tratamiento con antibióticos según algunas guías de práctica clínica<sup>9,10</sup>. En este escenario, se aconseja mantener la antibioterapia durante al menos 6-8 semanas si la evolución es satisfactoria, y pueden emplearse pautas de consolidación como por ejemplo levofloxacino más rifampicina para la infección estafilocócica o ciprofloxacino para bacilos gramnegativos. Fuera de este escenario

la duración apropiada del tratamiento es incierta, al igual que la actitud tras el fracaso del desbridamiento quirúrgico combinado con antibioterapia<sup>9</sup>.

Debido a las características farmacocinéticas de dalbavancina, y en concreto a su prolongada vida media (372 horas)<sup>2</sup>, dalbavancina presenta la ventaja de poder ser administrada una vez a la semana, lo que reduce el uso de catéteres vasculares y permite acortar las estancias hospitalarias, facilitando así el manejo ambulatorio del paciente.

En nuestros casos, dalbavancina fue utilizada según las recomendaciones para el tratamiento de la infección aguda de piel y tejidos blandos (indicación aprobada hasta el momento) pero con una duración más prolongada, ante el fracaso a los tratamientos previos realizados y desbridamientos quirúrgicos, en base a las recomendaciones de las guías descritas anteriormente y casos publicados en la literatura<sup>3,6,9,10</sup>.

En conclusión y sobre esta experiencia, dalbavancina se muestra como una alternativa efectiva de rescate y con buena tolerabilidad en el tratamiento prolongado de infecciones rebeldes de material protésico por grampositivas que no responden a los antibióticos autorizados o por efectos adversos a éstos, permitiendo además el manejo ambulatorio de los pacientes acortando la estancia hospitalaria.

*Conflicto de intereses:* Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Esteban J, Marín M, Meseguer MA, Sánchez Somolinos M. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica: Diagnóstico microbiológico de las infecciones osteoarticulares; 2009 [consultado 28/03/2020]. Disponible en: <https://www.seimc.org/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia34.pdf>.
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba®). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. [Consultado 28/03/2020]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_dalbavancina-Xydalba.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_dalbavancina-Xydalba.pdf).
3. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado Vasco P, Ruano E, Lora-Tamayo J, et al. Safety and efficacy of prolonged use of dalbavancin in bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e02280-18. DOI: 10.1128/AAC.02280-18.
4. Sader HS, Mendes RE, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial activity of dalbavancin against *Staphylococcus aureus* with decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and/or linezolid from U.S. medical centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e02397-17.
5. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: an updated review. *Int J Infect Dis*. 2019;81:128-136. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.02.005.
6. Carrión Madroñal IM, Sánchez del Moral R, Abad Zamora JM, Martínez Marcos FJ. Dalbavancin combined with linezolid in prosthetic-hip infection. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(2):147-148. DOI: 10.37201/req/087.2019.
7. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:732.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004.
8. Jaén F, Sanz-Gallardo MI, Arrazola MP, García de Codes A, de Juanes A, Resines C, et al. Multicentre study of infection incidence in knee prosthesis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012;56:38-45.
9. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:189-195. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.02.013.
10. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:e1-e25. DOI: 10.1093/cid/cis803.