



**ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS
EN EL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL USO DE DALBAVANCINA.**

**“La investigación con células madre pueden revolucionar la medicina,
más que nada desde los antibióticos” Ron Reagan**

Laura Luna Vega

**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



**TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA**



**ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS
EN EL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL USO DE DALBAVANCINA.**

**Área de conocimiento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica (asociado a
Prácticas Tuteladas en Hospital Universitario Virgen del Rocío)**

Alumna: Laura Luna Vega

Tutor/Cotutora: Javier Bautista Paloma/Ana Belén Guisado Gil

Sevilla, 20 julio 2021

**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

RESUMEN:

Las infecciones más frecuentes producidas por bacterias grampositivas son las infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa, bacteriemia relacionada con catéter, infecciones respiratorias, infecciones intestinales e infecciones urinarias. Habitualmente han sido tratadas con vancomicina, pero debido al desarrollo de resistencia de algunas bacterias grampositivas se han desarrollado nuevos antibacterianos activos frente a estas bacterias. Entre ellos destacan linezolid, daptomicina, tigeciclina, ceftarolina, ceftobiprol y lipogluco péptidos (dalbavancina, oritavancina y televancina).

Centrándonos en dalbavancina, autorizada en España para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas con una dosis recomendada de 1.500 mg como única dosis o de 1.000 mg seguidos de 500 mg a la semana, hemos realizado una revisión bibliográfica para conocer la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de este fármaco en infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas y en varios usos *off-label*. Entre sus usos *off-label* se incluyen las infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con catéter.

Tras la búsqueda bibliográfica realizada acorde a los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, obtuvimos un total de 11 revisiones. Según estas revisiones el índice de curación clínica obtenido con el tratamiento con dalbavancina fue igual o superior al 50% en cada uno de los síndromes infecciosos objeto de estudio. Además, los efectos adversos notificados fueron mayoritariamente de carácter leve.

Por tanto, dalbavancina ha demostrado ser eficaz y segura tanto en infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas como en infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con catéter. Sin embargo, son necesarios más estudios, principalmente ensayos clínicos aleatorizados con un número elevado de pacientes, para aumentar la evidencia sobre el uso de dalbavancina en el tratamiento de infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con catéter producidas por bacterias grampositivas.

PALABRAS CLAVES: dalvabancina, infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa, bacteriemia relacionada con catéter.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. BACTERIAS GRAMPOSITIVAS Y GRAMNEGATIVAS	5
1.2. INFECCIONES PRODUCIDAS COMÚNMENTE POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS.....	9
1.3. ANTIBACTERIANOS EMPLEADOS EN INFECCIONES PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS	13
1.4. DALBAVANCINA	16
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. GENERAL	19
2.2. ESPECÍFICOS	19
3. METODOLOGÍA	19
4. RESULTADOS	21
4.1. INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS	21
4.2. INFECCIÓN OSTEOARTICULAR	23
4.3. ENDOCARDITIS INFECCIOSA	25
4.4. BACTERIEMIA RELACIONADA CON EL CATÉTER.....	26
5. DISCUSIÓN	28
6. CONCLUSIONES	32
7. BIBLIOGRAFÍA.....	33

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BACTERIAS GRAMPOSITIVAS Y GRAMNEGATIVAS

Las bacterias grampositivas poseen una pared celular gruesa que consta de varias capas y está formada principalmente por peptidoglucano (150 a 500 Å) que rodea la membrana citoplasmática. El peptidoglucano es un exoesqueleto en forma de malla rígida formado por cadenas lineales de polisacáridos unidos a través de péptidos. A su vez, los polisacáridos se componen de disacáridos repetidos de N -acetilglucosamina y ácido N -acetilmurámico. Esta capa de peptidoglucano es lo suficientemente porosa como para permitir la difusión de los metabolitos a la membrana plasmática. El peptidoglucano es un elemento clave para la estructura, la replicación y la supervivencia de la célula en las condiciones normalmente hostiles en las que proliferan las bacterias (Murray *et al.*, 2014) (Vollmer *et* Blanot, 2008).

La pared celular de la célula grampositiva también puede poseer otros componentes, como proteínas, los ácidos teicoicos y lipoteicoicos, y polisacáridos complejos (generalmente denominados polisacáridos C). Las proteínas de virulencia, como la proteína M de los *Streptococcus spp.* y la proteína A de *Staphylococcus aureus*, establecen enlaces covalentes con el peptidoglucano, al igual que las proteínas que promueven la adhesión a las células humanas (Dramsi *et al.*, 2008). Los ácidos teicoicos son polímeros aniónicos hidrosolubles de fosfatos de polioliol que están unidos al peptidoglucano mediante enlaces covalentes y son fundamentales para la viabilidad celular. Los ácidos lipoteicoicos poseen un ácido graso y se encuentran unidos a la membrana citoplasmática. Estas moléculas son antígenos de superficie frecuentes que diferencian los serotipos bacterianos y favorecen la fijación a otras bacterias y a receptores específicos localizados en la superficie de las células de los mamíferos (adherencia). Los ácidos teicoicos constituyen unos factores de virulencia señalados. Los ácidos lipoteicoicos son expulsados hacia el medio circundante y al huésped y, aunque débiles, se unen a receptores de patrón de patógenos y son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias del huésped semejantes a las de las endotoxinas (Murray *et al.*, 2014) (Rajagopal *et* Walker, 2015) (Silhavy *et al.*, 2010) (Neuhaus *et* Baddiley, 2003).

Por el contrario, las paredes celulares gramnegativas son más complejas (tanto desde el punto de vista estructural como químico) que las de las células grampositivas. Inmediatamente por fuera de la membrana citoplasmática se encuentra una delgada capa de peptidoglucano que representa tan solo entre un 5 y un 10% del peso de la pared celular del germen gramnegativo. Además, la pared celular gramnegativa no contiene ácidos teicoicos ni lipoteicoicos. En la parte externa de la capa de peptidoglucano se halla la membrana externa, la cual es exclusiva de las bacterias gramnegativas. La zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplasmática y la superficie interna de la membrana externa se conoce como espacio periplasmático. Este espacio es un compartimento que contiene componentes de los sistemas de transporte para el hierro, azúcares y otros metabolitos, y diversas enzimas hidrolíticas importantes para la degradación y metabolización por la célula de las macromoléculas de gran tamaño. Habitualmente, estas enzimas son proteasas, fosfatasas, lipasas, nucleasas y enzimas metabolizadoras de carbohidratos. La consistencia del espacio periplasmático es más viscosa que la del citoplasma. En el caso de las especies bacterianas gramnegativas patógenas, muchos de los factores de virulencia (p. ej., colagenasas, hialuronidasas, proteasas y β -lactamasas) se encuentran en el espacio periplasmático (Murray *et al.*, 2014) (Silhavy *et al.*, 2010) (Mullineax *et al.*, 2006).

La pared celular de los gramnegativos está atravesada también por distintos sistemas de transporte, que aportan mecanismos para la captación y liberación de distintos metabolitos y otros compuestos. La producción de dispositivos de secreción puede ser inducida durante la infección y contribuir a la virulencia del microorganismo al transportar moléculas que facilitan la adherencia bacteriana o la proliferación intracelular (Murray *et al.*, 2014).

Tal como se ha mencionado anteriormente, las membranas externas son características de las bacterias gramnegativas. La membrana externa mantiene la estructura bacteriana y constituye una barrera impermeable a moléculas de gran tamaño (p. ej., proteínas como la lisozima) y moléculas hidrófobas (p. ej., algunos antimicrobianos) además de ofrecer protección frente a condiciones ambientales adversas. La membrana externa posee una configuración asimétrica y es una bicapa

lipídica que difiere de cualquier otra membrana biológica. La cara interna de esta membrana externa contiene los fosfolípidos que normalmente aparecen en las membranas bacterianas; sin embargo, la cara externa está formada fundamentalmente por lipopolisacárido (LPS). El LPS también es conocido como endotoxina y es un potente estimulador de las respuestas inmunitarias (Murray *et al.*, 2014) (Maldonado *et al.*, 2016) (Konovalova *et al.*, 2017).

Aunque la gama de proteínas presentes en las membranas externas de los gramnegativos es limitada, algunas de ellas se encuentran a una concentración elevada, con lo que el contenido proteico total es superior al que existe en la membrana citoplasmática. La membrana externa se conecta a la membrana citoplasmática a través de unas zonas de adhesión y, por otra parte, se une al peptidoglucano por medio de una lipoproteína. Esta lipoproteína se une al peptidoglucano por un enlace covalente y también se ancla a la membrana externa. Las zonas de adhesión proporcionan una vía membranosa para el paso de los componentes recién sintetizados de la membrana externa hacia esta (Murray *et al.*, 2014) (Galdiero *et al.*, 2012).

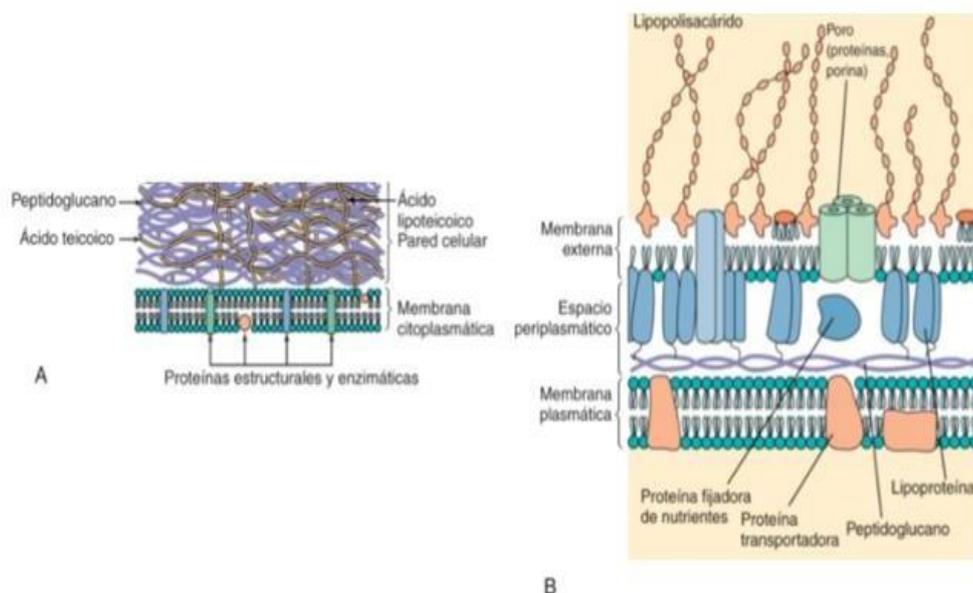


Figura 1. Comparación de la pared celular de bacterias grampositivas (A) y gramnegativas (B). Adaptada de Murray *et al.*, 2014.

Esas diferencias entre la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas hacen que presenten distintos colores al microscopio tras realizar la tinción de Gram.

La tinción de Gram es una prueba rápida, potente y sencilla que permite al clínico distinguir entre dos clases fundamentales de bacterias, establecer un diagnóstico inicial e iniciar el tratamiento basándose en las diferencias inherentes entre las bacterias. Las bacterias se fijan con calor o se dejan secar sobre el portaobjetos, se tiñen con cristal violeta, que es un colorante precipita con yodo, y después se elimina el exceso de colorante y el no ligado lavando el portaobjetos con un decolorante cuya base es la acetona y el agua. Se añade después un colorante de contraste rojo, la safranina, para teñir las células decoloradas. Este proceso se realiza en menos de 10 minutos (Murray *et al.*, 2014) (Tripathi *et Sagra*, 2021) (Alturkistani *et al.*, 2016).

Las bacterias grampositivas se tiñen de morado porque el colorante queda atrapado en una gruesa capa de peptidoglucanos a modo de malla entrelazada, que rodea la célula. Las bacterias gramnegativas tienen una capa de peptidoglucano delgada que no retiene al cristal violeta, de forma que las células se tiñen con la safranina empleada como contraste y se ven rojas (Murray *et al.*, 2014) (López-Jácome *et al.*, 2014).

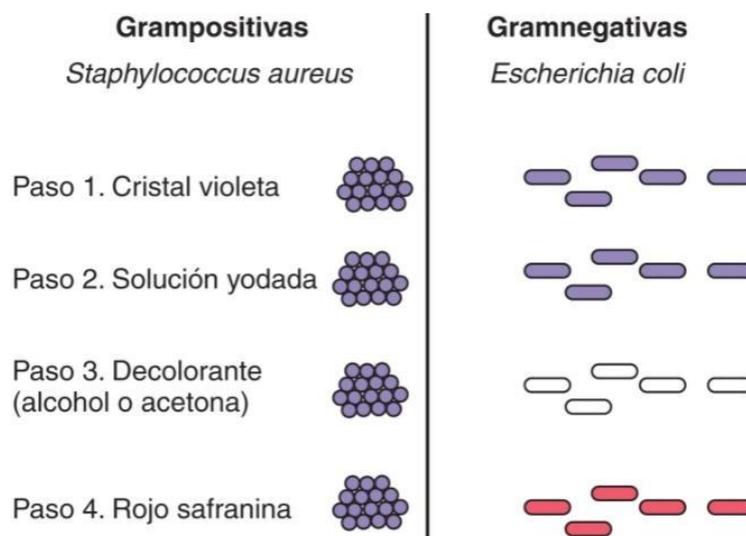


Figura 2. Tinción de Gram en cocos grampositivos y bacilos gramnegativos. Tomado de Murray *et al.*, 2014.

Otra característica que se utiliza para diferenciar las bacterias es la morfología. La mayoría de las bacterias tienen una envoltura rígida o pared bacteriana que determina su forma: cocos (esférica), bacilos (alargadas), cocobacilos (bacilos cortos redondeados), espiroquetas (helicoidal) (De la Rosa *et al.*, 2011) (Vargas *et Kuno*, 2014). Las bacterias grampositivas comprenden cocos, bacilos o filamentos

ramificados. Los cocos grampositivos incluyen a *Staphylococcus* (catalasa positivo), que crece en racimos, y *Streptococcus* (catalasa negativo), que crece en cadenas. Las bacterias del género *Streptococcus* poseen distintos antígenos polisacáridos en la pared celular que permiten su clasificación en grupos serológicos (A, B, C, D, etc.) denominados grupos de Lancefield, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes* pertenece al grupo A y *Streptococcus agalactiae* al grupo B. El género *Enterococcus* (catalasa negativo) al igual que los estreptococos, son cocos agrupados en cadenas. Los bacilos grampositivos se subdividen según su capacidad para producir esporas. *Bacillus spp.* y *Clostridioides spp.* son bacilos formadores de esporas, mientras que *Listeria sp.* y *Corynebacterium spp.* no lo son (Sizar et Unakal, 2021).

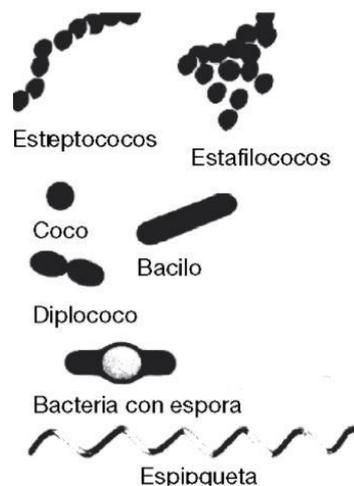


Figura 3. Morfología bacteriana. Adaptado de Cisterna et al., 2011.

1.2. INFECCIONES PRODUCIDAS COMÚNMENTE POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Entre las infecciones más frecuentemente producidas por bacterias grampositivas encontramos infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa, bacteriemia relacionada con catéter, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario e infecciones intestinales.

Las infecciones de piel y partes blandas engloban un amplio grupo de cuadros clínicos que afectan a la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, fascia profunda y músculo. La mayor parte son leves o moderadas, pero en ocasiones adquieren tal gravedad que comprometen la vida de los pacientes (Blanco et al., 2011). En 2013, *Food and Drug Administration* (FDA) adoptó el término “infecciones bacterianas

agudas de piel y partes blandas”, que es definido como infección bacteriana de la piel con una lesión de tamaño igual o superior a 75 cm² (basándose en el área del enrojecimiento, edema o endurecimiento de la piel) (Petrakis *et al.*, 2020). Este término incluye la celulitis, erisipela y abscesos graves de piel. Otros tipos de infecciones de piel no son consideradas como infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas (Soriano *et al.*, 2020).

Las infecciones de piel y partes blandas se pueden clasificar en piodermas, necrosantes o por mordeduras. Las piodermas son infecciones cutáneas de carácter leve o moderado que incluyen impétigo, foliculitis, forúnculo, celulitis y erisipela. Normalmente son producidas por *S. aureus* y *S. pyogenes*. En cuanto a las infecciones necrosantes son un grupo de infecciones caracterizadas por una progresiva inflamación y necrosis de la piel, tejido celular subcutáneo, fascia profunda e incluso músculo. Cuando existe infección en tejidos blandos asociados a necrosis, pero sin afectación de la fascia profunda ni del músculo se trata de fascitis necrosante. Sin embargo, en aquellos en los que hay infección muscular, se habla de gangrena gaseosa que es ocasionada por un bacilo grampositivo, concretamente por *Clostridioides perfringens* (Blanco *et al.*, 2011).

En 2014, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas estableció otra clasificación para las infecciones de piel y partes blandas. Las clasificó en purulentas y no purulentas, según la existencia o ausencia de pus; en complicada y no complicadas basándose en la extensión de la piel afectada; en aguda o crónica según el índice de progresión; y en necrotizante o no necrotizante en función de la necrosis tisular (Petrakis *et al.*, 2020).

Respecto a infecciones osteoarticulares, podemos definir la osteomielitis como una infección del hueso que puede afectar a la parte cortical, a la médula o a ambas estructuras. Existen muchas clasificaciones de las osteomielitis atendiendo a diversos criterios: según la edad del paciente (niños, adultos), según el hueso afectado (tibia, cadera, columna vertebral, etc.), o según la etiología (estafilocócica, pseudomónica, polimicrobiana, tuberculosa, etc.); sin embargo, las más utilizadas suelen ser aquellas que se basan en su duración o evolución (aguda o crónica) y la que se centra en la patogenia. Según la patogenia puede ser hematógena, es decir, la infección en el

hueso es producida por un microorganismo procedente de la sangre, o por contigüidad. Por contigüidad se produce cuando la infección en el hueso es ocasionada por microorganismos de un foco infeccioso contiguo o que se inoculan directamente por un traumatismo o cirugía. Tanto la osteomielitis hematológica como la osteomielitis por contigüidad pueden evolucionar a una forma crónica. La osteomielitis hematológica está producida en la gran mayoría de los casos por un único microorganismo siendo el más frecuente *S. aureus*. Sin embargo, las osteomielitis por foco contiguo de infección son frecuentemente de naturaleza polimicrobiana. El microorganismo más común es, al igual que en la hematológica, *S. aureus*, pero también pueden ser habituales *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos gramnegativos y anaerobios (Miranda et al., 2011). Especies de estafilococo coagulasa negativos, sobre todo *Staphylococcus epidermidis*, son frecuentes en osteomielitis asociada a implantes osteoarticulares (Cai et al., 2020). Los síntomas clínicos pueden variar dependiendo del tipo de osteomielitis. La osteomielitis hematológica en los adultos suele manifestarse de manera aguda o insidiosa, con dolor y fiebre. La osteomielitis por contigüidad suele manifestarse con dolor en el hueso y eritema, inflamación y supuración en el área adyacente del traumatismo, cirugía o herida. En la osteomielitis crónica, la presentación habitual es el dolor y la presencia de una fístula que supura. La fiebre, si se presenta, es de bajo grado (Miranda et al., 2011).

La endocarditis infecciosa es una infección de la superficie del endocardio, habitualmente de una de sus válvulas, con presencia de microorganismos en la lesión. Puede estar causada por bacterias, *Chlamydia*, *Rickettsia* u hongos. Las válvulas más frecuentemente afectadas son la mitral, la aórtica o ambas de forma simultánea. La mayoría de los casos de endocarditis infecciosa son endocarditis bacterianas y se presentan en pacientes con lesión cardíaca previa (enfermedad reumática, defectos congénitos, etc.). Sobre la superficie previamente lesionada (habitualmente la superficie de una válvula cardíaca) se producen depósitos de plaquetas y fibrina que sirven de anidamiento bacteriano en el curso de bacteriemias posteriores. Una vez que los microorganismos han colonizado la lesión se multiplican en ella, y la endocarditis se presenta cuando se desarrollan colonias de bacterias envueltas en un trombo de fibrina y plaquetas (vegetaciones) sobre la lesión. Las endocarditis pueden clasificarse

en endocarditis subagudas, de comienzo insidioso y mal definido, que suelen ser causadas por microorganismos de baja virulencia como *Streptococcus viridans*, y en endocarditis agudas, de comienzo agudo, que suelen estar causadas por microorganismos más agresivos como *S. aureus*. Los síntomas clínicos incluyen, escalofríos, fiebre, debilidad, artralgias, anorexia y pérdida de peso. Si la enfermedad no es adecuadamente tratada hay un progresivo deterioro de las válvulas cardíacas que lleva a fallo cardíaco y muerte (Bouza *et al.*, 2011) (Cantón *et Ruiz-Garbajosa*, 2013).

Una de las consecuencias más importantes y graves de la endocarditis es la liberación continua de microorganismos a la sangre. Esa presencia de microorganismos en sangre se define como bacteriemia. Sin embargo, el término de sepsis hace referencia a una situación en la cual los microorganismos o sus productos están causando daño al huésped, hay evidencia clínica de infección y respuesta sistémica a la infección manifestada por la presencia de dos o más de los siguientes signos: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea o presión de CO₂ baja, y leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda en la fórmula leucocitaria (Bouza *et al.*, 2011). Uno de los principales microorganismos causantes de bacteriemia es *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) (Cantón *et Ruiz-Garbajosa*, 2013) (Gudiol *et al.*, 2009).

A nivel del tracto respiratorio superior, *S. pyogenes* es uno de los agentes etiológicos más frecuentes de faringitis y amigdalitis aguda. La faringitis aguda es un proceso inflamatorio caracterizado por dolor faríngeo, en ocasiones al tragar (disfagia), y enrojecimiento y/o presencia de exudado en las paredes de la faringe y amígdalas, que puede cursar con fiebre y quebrantamiento general (Bouza *et al.*, 2011). Otras infecciones del tracto respiratorio superior son las otitis medias y las sinusitis. Entre sus agentes etiológicos destaca *Streptococcus pneumoniae*. Este microorganismo también produce infecciones en el tracto respiratorio inferior, concretamente neumonía típica (Fu *et al.*, 2021). La neumonía típica está ocasionada por bacterias extracelulares (fundamentalmente *S. pneumoniae*) y se manifiesta de forma aguda por fiebre alta, escalofríos, disnea, tos, expectoración y dolor torácico de características pleuríticas. En la radiografía de tórax es característica una condensación pulmonar segmentaria, lobar o multilobar (Bouza *et al.*, 2011).

Por otro lado, entre las bacterias grampositivas que ocasionan infecciones del tracto urinario (ITU) encontramos a *Staphylococcus saprophyticus* que causa entre un 5-10% de las ITU en mujeres jóvenes sexualmente activas. *S. epidermidis* y *Enterococcus* spp. son causa de ITU en pacientes hospitalizados sometidos a instrumentación y fundamentalmente asociadas con el uso de catéter urológico (Cantón et Ruiz-Garbajosa, 2013). *Streptococcus agalactiae* es causa de ITU en pacientes con patología de base y en gestantes. La infección del tracto urinario se define como la presencia y multiplicación de bacterias en el tracto urinario con invasión de tejidos y suele manifestarse por la presencia de un gran número de bacterias en la orina (Bouza et al., 2011) (Kline et Lewis, 2016).

Por último, a nivel gastrointestinal destaca *Bacillus cereus* como agente causal de una toxiinfección alimentaria debida a una enterotoxina preformada en el alimento. Esta toxiinfección es consecuencia directa de que las esporas de *B. cereus* pueden sobrevivir a los procedimientos normales de cocinado, y cuando las condiciones de conservación del alimento no son las adecuadas pueden germinar y multiplicarse. La infección se asocia con ingestión de arroz, carnes y salsas contaminadas, y se manifiesta con diarrea y vómitos. Otro agente causal de una intoxicación alimentaria es *S. aureus*. Se debe a la ingestión de alimentos contaminados con la enterotoxina de *S. aureus*, siendo la más frecuente la enterotoxina A. Dichas enterotoxina es termoestable, por lo cual la enfermedad puede ser causada incluso por alimentos cocinados inmediatamente antes de ser consumidos (si ya existía en ellos la toxina producida por desarrollo previo de la bacteria). Una vez consumido el alimento contaminado, el comienzo de los síntomas es rápido porque la toxina está ya en el alimento y no es necesaria la multiplicación del microorganismo en el tubo digestivo. La presentación es aguda, con aparición de náuseas y vómitos seguidos a veces de diarrea fluida, a veces con fiebre (Bouza et al., 2011).

1.3. ANTIBACTERIANOS EMPLEADOS EN INFECCIONES PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Vancomicina, el primer glucopéptido antibacteriano aprobado en 1958, ha sido el principal agente antibacteriano para tratar infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos, incluyendo a *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

El uso de vancomicina no está exento de riesgos. Además del riesgo de nefrotoxicidad y la necesidad de monitorización, la sensibilidad reducida a vancomicina debido al desarrollo de *S. aureus* resistente a vancomicina (SARV), infección por *S. aureus* inducida por vancomicina (VISA) y *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina (VRE) están limitando aún más su uso (Juul *et al.*, 2016) (Banwan *et al.*, 2009).

Para hacer frente a las amenazas de la resistencia a múltiples fármacos contra bacterias grampositivas y, en particular contra SARM se han desarrollado y aprobado nuevos fármacos antibacterianos para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias grampositivas. Entre ellos se encuentran linezolid, tedizolid, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina, oritavancina, televancina, ceftarolina y ceftobiprol.

Linezolid y tedizolid son oxazolidinonas con actividad bacteriostática frente a bacterias grampositivas. Ambos fármacos están autorizados para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas en adultos y, tedizolid también está autorizado en adolescentes mayores de 12 años. Además, linezolid está indicado en el tratamiento de neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad. Las dosis terapéuticas varían según la indicación. La dosis recomendada va de 400 a 600 mg por vía intravenosa o por vía oral cada 12 horas durante 10 a 28 días, según la indicación. Linezolid se caracteriza por presentar una absorción rápida y extensa con una excelente penetración tisular en los pulmones y en el sistema nervioso central. Su biodisponibilidad oral, al igual que la de tedizolid, es del 100%. Los efectos secundarios más comunes asociados a linezolid incluyen diarrea (8,4%), cefalea (6,5%) náuseas (6,3%), y vómitos (4,0%) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

Posteriormente se ha aprobado daptomicina, otro antibacteriano con actividad frente a bacterias grampositivas. Daptomicina, es un antibiótico lipopéptido cíclico derivado del organismo *Streptomyces roseosporus*. La daptomicina se usa para tratar diversas infecciones bacterianas causadas por bacterias grampositivas, incluido SARM y VRE. Está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas en adultos y en población pediátrica (de 1 a 17 años), en endocarditis infecciosa del lado derecho producida por *S. aureus* y en bacteriemia por *S. aureus* en pacientes adultos y en población pediátrica (de 1 a 17 años) (Candel, 2012). Únicamente se

puede administrar vía intravenosa. La pauta posológica es de 4-6mg/kg cada 24h durante 7-14 días según la infección a tratar. En cuanto a los efectos adversos más frecuentes encontramos infecciones fúngicas, infección del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea, hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas y vómitos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

Dentro del grupo de las tetraciclinas se ha desarrollado un nuevo compuesto, llamado tigeciclina. Tigeciclina es un antibiótico del grupo de las glicilciclinas activa frente a bacterias grampositivas y gramnegativas tanto aerobias como anaerobias. Entre las bacterias grampositivas aerobias se encuentra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae* y *S. pyogenes*. Esta tetraciclina está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas, excluyendo infecciones de pie diabético, y en infecciones intra-abdominales. La dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días. Sin embargo, en niños mayores de 8 años y adolescentes la dosis máxima cada 12h es de 50 mg. La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

También han sido aprobados recientemente dos cefalosporinas activas frente a bacterias grampositivas y bacterias gramnegativas, sin incluir a *Pseudomonas* ni a betalactamasas de espectro extendido. Esas cefalosporinas son ceftarolina y ceftobiprol. Ceftarolina está indicada en infecciones complicadas de la piel y partes blandas y en neumonía adquirida en la comunidad. Está autorizada para el tratamiento de dichas infecciones en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos. La dosis habitual en adultos es de 600 mg cada 12h, aunque según la indicación y la gravedad puede variar. La duración recomendada del tratamiento es de 5-14 días en el caso de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos mientras que para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad es de 5-7 días. Ceftobiprol está indicado en neumonías intrahospitalarias, excepto neumonías asociadas a ventilación mecánica, y neumonías extrahospitalarias en adultos. La dosis recomendada es de 500 mg

administrados cada 8 horas mediante perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

Respecto a dalbavancina, televancina y oritavancina son lipoglucopeptidos con espectro de acción frente a bacterias grampositivas. Dichos fármacos poseen mayor actividad frente a bacterias grampositivas debido a la presencia de cadenas lipofílicas que, además, disminuyen la probabilidad de desarrollar resistencia. Dalbavancina se encuentra actualmente comercializada en España para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas, sin embargo, oritavancina está aprobada, pero aún no comercializada. En el caso de televancina se retiró la solicitud de aprobación de comercialización debido a que no demostró ningún beneficio adicional a vancomicina y se temió que pudiera producir más efectos renales que ésta. También preocupaba la posibilidad de prolongar el intervalo QT. Por tanto, se consideró retirar la autorización de comercialización ya que los beneficios que aportaba dicho fármaco no eran superiores a los riesgos (*European Medicines Agency, 2021*).

Las ventajas de estos nuevos compuestos incluyen la eficacia comparable con los antibióticos usados tradicionalmente en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas y la buena tolerabilidad que presentan la mayoría. En cuanto a desventaja encontramos el alto coste de estas nuevas moléculas (*Bassetti et al., 2017*).

1.4. DALBAVANCINA

Dalbavancina es un lipoglucopeptido semisintético desarrollado a partir de un compuesto llamado A40926, un glucopeptido producido naturalmente por un actinomiceto de la especie *Nonomuraea spp.* El compuesto A40926 tiene una estructura similar a teicoplanina, pero con cambios químicos importantes que inducen una extensa vida media de eliminación, aproximadamente de 14,5 días (*Petrakis et al., 2020*). Dalbavancina forma un complejo estable con el C-terminal de D-alanina-D-alanina de la cadena creciente del peptidoglucano de la pared bacteriana. Esto va a interferir en la síntesis de la pared bacteriana impidiendo la transpeptidación y transglicosilación de subunidades de disacáridos, deteniendo así el crecimiento de la cadena de peptidoglucano. Como consecuencia se produce la muerte bacteriana. La afinidad de dalbavancina al sitio de unión se ve aumentada por la presencia de su cadena lateral lipofílica que favorece la formación de homodímeros y la unión a la

blandas, como *S. aureus*, incluyendo a SAMR y *Streptococcus* betahemolíticos (Petrakis *et al.*, 2020).

Dalbavancina no es metabolizada por el sistemático hepático CYP450 (Petrakis *et al.*, 2020). Algunos estudios donde se emplearon inhibidores o inductores de este sistema enzimático demostraron que no se producían cambios en la eliminación o aclaramiento de dalbavancina (Leuthner, 2016). Este fármaco es principalmente eliminado por vía renal. En orina se excreta en gran proporción sin alterar y en una proporción entre el 8%-12% como metabolito, concretamente hidroxil-dalbavancina (Petrakis *et al.*, 2020).

En España dalbavancina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas a dosis de 1.500 mg administrados como perfusión única o 1.000 mg seguidos de 500 mg una semana después (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021). Además, se ha propuesto su uso en el tratamiento de infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia asociada al catéter.

Como se ha comentado anteriormente, el potencial de dalbavancina frente a sus comparadores radica en que su administración semanal o quincenal permite la administración ambulatoria en hospitales de día e incluso en domicilio lo que supone una enorme ventaja en cuanto a reducción de la estancia hospitalaria, sobre todo en infecciones con duración de tratamiento prolongada. Por ello, resulta fundamental disponer de información de calidad que permita a médicos y farmacéuticos valorar en qué síndromes infecciosos y en qué condiciones dalbavancina podría ser una buena opción de tratamiento más allá de su indicación autorizada en infección de piel y partes blandas.

De acuerdo a todo lo expuesto anteriormente, se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el uso de dalbavancina en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con el catéter con el fin de conocer la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento de estas infecciones.

2. OBJETIVOS

2.1. GENERAL

- Analizar, mediante una revisión bibliográfica estructurada, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de dalbavancina en infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con catéter.

2.2. ESPECÍFICOS

- Conocer la eficacia y seguridad de dalbavancina en pacientes adultos con infección de piel y partes blandas.
- Conocer la eficacia y seguridad de dalbavancina en pacientes adultos con infección osteoarticular.
- Conocer la eficacia y seguridad de dalbavancina en pacientes adultos con endocarditis infecciosa.
- Conocer la eficacia y seguridad de dalbavancina en pacientes adultos con bacteriemia relacionada con catéter.

3. METODOLOGÍA

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda estructurada en bases de datos internacionales especializadas en ciencias de la salud. Las bases de datos implicadas en la búsqueda fueron: PubMed, Embase, Scopus y Cochrane Library.

Se incluyeron todos aquellos documentos obtenidos como resultado de la búsqueda en las distintas bases de datos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión de acuerdo con la pregunta PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study design*):

- *Population*: pacientes adultos con infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa o bacteriemia asociada a catéter.
- *Intervention*: tratamiento con dalbavancina.
- *Comparison*: tratamiento estándar según práctica clínica habitual o sin comparador.

- *Outcomes*: eficacia y seguridad del tratamiento con dalbavancina en infecciones de piel y partes blandas, endocarditis infecciosa, infecciones osteoarticulares y bacteriemia asociada a catéter.
- *Study design*: revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicadas en los últimos 5 años (desde 2016 a 2021).

Se excluyeron aquellos trabajos publicados en idioma distinto al español e inglés.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 3 de marzo de 2021, de acuerdo con la estrategia de búsqueda que se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda.

BASES DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUDA	LÍMITES Y FILTROS
PUBMED	<i>Dalbavancin (title/abstract)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Review</i> - <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i> - 2016/2021
EMBASE	<i>Dalbavancin (title/abstract)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i> - <i>Cochrane review</i> - 2016/2021
SCOPUS	<i>Dalbavancin (title/abstract/key words)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Review</i> - 2016/2021
COCHRANE LIBRARY	<i>Dalbavancin (title/abstract/key words)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Cochrane review</i> - 2016/2021

4. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica realizada en PubMed, Scopus, Embase y Cochrane Library se obtuvieron un total de 216 artículos que, tras eliminar los 49 duplicados, se redujeron a 167. Finalmente, de esos 167 documentos, 11 artículos fueron incluidos de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión. El proceso de selección de artículos se muestra en la Figura 5.

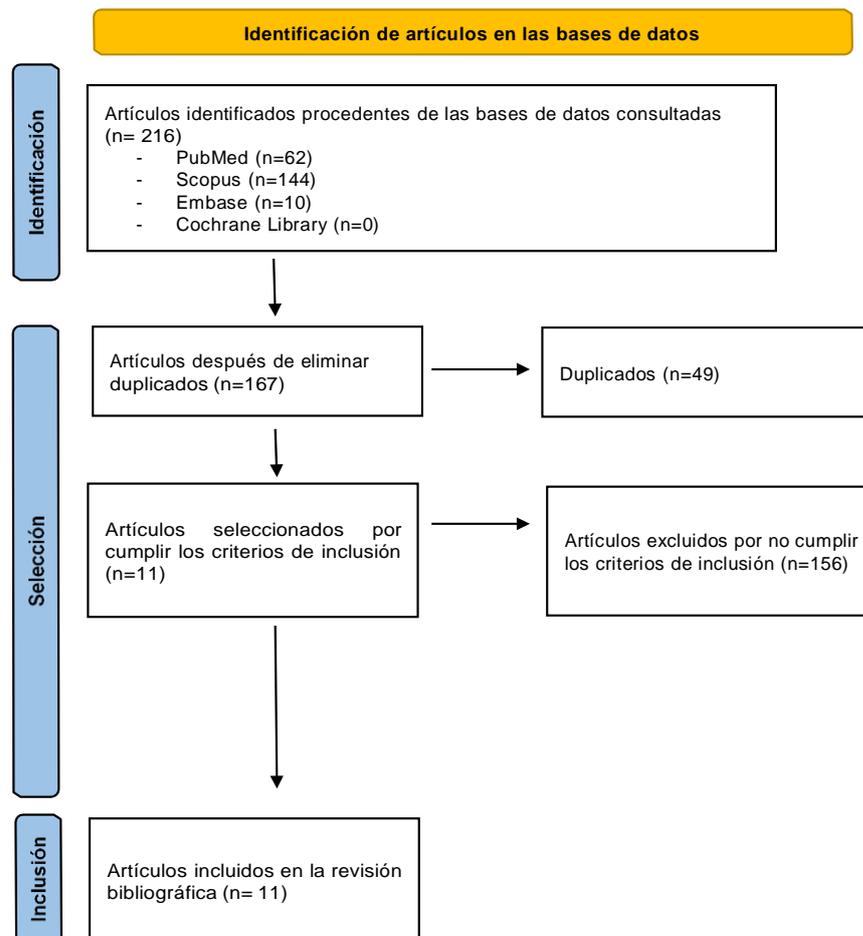


Figura 5. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

4.1. INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS

En los últimos años, la eficacia y seguridad de dalbavancina en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas ha sido ampliamente estudiada. Concretamente encontramos ocho revisiones sistemáticas que recopilan la evidencia disponible hasta el momento (Basetti *et al.*, 2017) (Garnock-Jones, 2016) (Juul *et al.*, 2016) (Leuthner *et*

al., 2016) (Monteagudo-Martínez *et al.*, 2020) (Petrakis *et al.*, 2020) (Soriano *et al.*, 2020) (Wang *et al.*, 2020).

Entre ellas cabe destacar la revisión realizada por Garnock-Jones, que analizó las propiedades farmacológicas de dalbavancina y su eficacia clínica y tolerabilidad como una única dosis en el tratamiento de pacientes adultos con infección de piel y partes blandas. Dicha revisión incluyó un ensayo aleatorizado en fase III sobre un total de 302 pacientes con infección de piel y partes blandas tratados con dalbavancina. Este trabajo concluyó que una única dosis de 1.500 mg de dalbavancina fue eficaz y generalmente bien tolerada en adultos con infecciones de piel y partes blandas, sin presentar una eficacia inferior a un régimen de dos dosis (1.000 mg seguidos de 500 mg una semana más tarde) respecto a la variable “respuesta clínica precoz” (a las 48-72h). La respuesta clínica se definió como una reducción $\geq 20\%$ del tamaño del eritema y la no necesidad de una terapia antimicrobiana de rescate. Más del 80% de los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento mostraron respuesta clínica a las 48-72h. El 20% restante no tuvieron una respuesta clínica precoz debido principalmente a una reducción inferior al 20% de la zona lesionada y a la falta de información sobre la lesión a las 48-72h. Sin embargo, a las 36-72h, la respuesta clínica fue del 84% en aquellos pacientes tratados con una única dosis comparada con un 85,4% en los pacientes tratados con un régimen de dos dosis. El régimen de dosis única tampoco demostró ser inferior en el índice de éxito clínico a los 14 y 28 días. El éxito clínico se definió como la mejora del tamaño de la lesión seguida de su resolución o la mejora de los signos y síntomas clínicos. A los 14 días el índice de éxito clínico fue superior al 88% tanto en régimen de dosis única como en el régimen de dos dosis. A los 28 días ambos grupos obtuvieron un índice de éxito clínico superior al 92% (Garnock-Jones, 2016).

También resulta de interés la revisión sistemática y meta-análisis elaborada por Monteagudo-Martínez *et al.* Esta revisión incluyó 10 ensayos clínicos, pero finalmente sólo se incluyeron 5 en el análisis cuantitativo que supuso una suma de casi 3.000 pacientes con infecciones de piel y partes blandas. En términos de eficacia, dalbavancina mostró resultados similares a vancomicina/linezolid y otros antibióticos usados en la práctica clínica habitual. En este trabajo no fue posible establecer una

conclusión sólida sobre la mejor posología: administración como una única dosis (1.500 mg) o como dos dosis (1.000 mg seguidos de 500 mg una semana más tarde). La erradicación microbiológica sugirió que pudo ser más útil la administración de dalbavancina en dos dosis separadas por una semana, pero los datos clínicos procedentes de los ensayos no confirmaron este aspecto. Dalbavancina mostró un buen perfil farmacocinético que permitió una buena adherencia al tratamiento, y además de ser una opción segura para pacientes ambulatorios, redujo los costes y la estancia hospitalaria de dichos pacientes (Monteagudo-Martínez *et al.*, 2020).

4.2. INFECCIÓN OSTEOARTICULAR

La información sobre eficacia y seguridad de dalbavancina en el tratamiento de infecciones osteoarticulares es limitada habiéndose encontrado tres revisiones donde se estudió el uso de dalbavancina en esta patología (Almangour *et Alhifany*, 2020) (Petrakis *et al.*, 2020) (Thomas *et al.*, 2020).

La revisión de Almangour *et Alhifany* incluyó un caso clínico, un estudio de cohorte, un ensayo clínico aleatorizado y nueve series de casos, lo que supone un total de 193 pacientes con osteomielitis tratados con dalbavancina. El régimen de dosificación y la duración del tratamiento variaron entre los estudios, pero la mayoría de los pacientes fueron tratados con una media de 2-3 dosis de dalbavancina como tratamiento de consolidación con una duración total de 4-6 semanas. Aunque el periodo de seguimiento para evaluar los resultados fue heterogéneo (1-12 meses), más de la mitad de los estudios notificaron un alto índice de curación clínica. Dos estudios mostraron un índice de curación menor debido principalmente a incumplimiento del tratamiento o por pérdida de seguimiento. Los efectos adversos fueron leves o moderados y raramente requirieron interrumpir el tratamiento, a pesar de que en esos estudios se emplearon tratamientos de larga duración. Específicamente, en el ensayo clínico aleatorizado, se incluyeron 70 pacientes a los que se administró un régimen de dos dosis de 1.500 mg de dalbavancina en el día 1 y en el 8 que fue comparado con la aplicación de antibioterapia habitual. Esa pauta demostró un alto índice de curación clínica (96%) tras un año de seguimiento comparado con la terapia estándar que fue del 88%. Además, no se notificaron efectos adversos serios asociados a dalbavancina (Almangour *et Alhifany*, 2020).

Por otro lado, en la revisión sistemática realizada por Thomas *et al.* se incluyeron ocho estudios descriptivos, un ensayo clínico aleatorizado, una serie de casos clínicos y un estudio de cohortes. Esto supuso un total de 392 pacientes con infecciones osteoarticulares que fueron tratados con dalbavancina. En cuanto a la pauta posológica descrita de forma global para los distintitos usos *off-label* de dalbavancina (endocarditis, infecciones osteoarticulares y bacteriemia asociada a catéter) que incluyó la revisión sistemática, los regímenes más frecuentes fueron 1.500 mg (52% de los pacientes) y 1.000 mg (47%) como dosis inicial. La dosis de repetición empleada en más del 50% de los casos fue de 500 mg, aunque también se usó 1.500 mg (29%) y 1.000 mg (16%). Habitualmente se administraron semanalmente (80%), aunque en algunos casos se hizo en semanas alternas (18%). En la mayoría de los estudios se administró dalbavancina durante 14 o 21 días. El periodo de seguimiento fue variable ya que hubo estudios que lo hicieron durante tres, otros durante seis meses y otros un año. Respecto a la seguridad, tan sólo un 12% de los pacientes sufrieron alguna reacción adversa. Entre las más frecuentes se encontraban efectos gastrointestinales (31%), cardiovasculares (14%), daño renal agudo (14%) y alteraciones dermatológicas (14%) (Thomas *et al.*, 2020).

En el estudio de cohortes incluido por esta revisión se incluyeron 16 pacientes con infecciones en prótesis osteoarticulares que se trataron con dalbavancina. La mitad presentaban prótesis de rodilla y la otra mitad de cadera. En el 56% de los pacientes se administró una dosis de carga de 1.500 mg seguida de 500 mg en el día 7 y otros 500 mg cada dos semanas durante dos meses en el tratamiento de infecciones de prótesis de cadera y tres meses en el caso de infecciones de prótesis de rodilla. En dicho estudio se obtuvo un índice de curación clínica del 75% con sólo dos fracasos de tratamiento (Thomas *et al.*, 2020).

Por último, la revisión elaborada por Petrakis *et al.* reunió cuatro estudios descriptivos y un ensayo clínico aleatorizado. Uno de estos estudios retrospectivos incluyó 69 pacientes tratados con dalbavancina de los cuales el 29% sufría infección de prótesis osteoarticular, el 22% infección de piel y partes blandas, el 17% osteomielitis y el 12% bacteriemia relacionada con catéter. El éxito clínico fue del 84%. El resto de los

estudios fueron incluidos también en la revisión de Thomas *et al.* y sus resultados se han descrito previamente (Petrakis *et al.*, 2020).

4.3. ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La evidencia científica sobre el uso de lipoglucopeptidos en el tratamiento de la endocarditis infecciosa es escasa habiéndose identificado dos trabajos sobre el tratamiento de esta entidad con dalbavancina (Lamplejo, 2020) (Thomas *et al.*, 2020).

La revisión bibliográfica llevada a cabo por Lamplejo comprendió seis estudios descriptivos y cuatro casos clínicos de pacientes con endocarditis infecciosa lo que suma un total de 123 pacientes con esta infección tratados con dalbavancina. La posología habitual fue 1.000 mg en dosis inicial seguida de 500 mg semanalmente con una duración media del tratamiento de seis semanas. En cuanto a la efectividad del mismo, el índice medio de curación clínica fue del 72% en tratamientos de rescate. En aquellos estudios donde se usó dalbavancina como terapia de consolidación (después de obtener cultivos de sangre sin crecimiento microbiológico) se obtuvo un rango de curación comprendido entre 91%-100%. Además, esta terapia también redujo la estancia hospitalaria en una media de 14 días. Respecto a la seguridad, dalbavancina fue bien tolerada en los estudios evaluados. Presentó un índice de efectos adversos reportados entre el 0% y el 11% y todos los casos notificados fueron de carácter leve. Sin embargo, hubo tres pacientes que durante el estudio sufrieron un aumento de los niveles séricos de creatinina, requiriendo una disminución de la dosis (Lamplejo, 2020).

Por otro lado, la revisión sistemática publicada por Thomas *et al.* incluyó cinco estudios descriptivos, dos estudios de cohorte y cuatro casos clínicos lo que suma un total de 133 pacientes con endocarditis. De todos ellos 126 fueron tratados con dalbavancina. Los regímenes posológicos que se emplearon se describieron globalmente para todos los pacientes que recibieron dalbavancina para distintos tipos de infección, sin hacer distinción entre las diferentes patologías tratadas. Debido a que el porcentaje de enfermos con endocarditis infecciosa fue pequeño no es posible conocer la dosis más empleada en esa infección. La duración media de la antibioterapia (combinando lipoglucopeptidos y otros antibióticos previos) fue superior a seis semanas. La efectividad del tratamiento tras un año de seguimiento fue del 85%. Al igual que

ocurría con la pauta posológica, las reacciones adversas también se recogieron de forma global y fueron poco frecuentes (Thomas *et al.*, 2020).

4.4. BACTERIEMIA RELACIONADA CON EL CATÉTER

Actualmente se disponen de pocos datos clínicos sobre el uso de dalbavancina en el tratamiento de bacteriemias asociada a catéter, que se han recopilado en dos revisiones sistemáticas (Thomas *et al.*, 2020) (Wang *et al.*, 2021).

La revisión sistemática realizada por Thomas *et al.* englobó tres estudios descriptivos, un estudio de cohorte, un ensayo controlado aleatorizado en fase 2 y cuatro casos clínicos. Esto supuso un total de 119 pacientes con bacteriemia asociada a catéter tratados con dalbavancina. En relación al ensayo clínico controlado aleatorizado, también incluido en la revisión de Wang *et al.*, los 51 pacientes se dividieron en dos grupos: uno de ellos se trató con dalbavancina y otro con vancomicina. La dosis de dalbavancina empleada fue de 1.000 mg en el día uno seguido de 500 mg una semana más tarde. Sin embargo, la dosis de vancomicina intravenosa fue de 1 g dos veces al día durante 14 días. La eficacia del tratamiento fue mayor en el grupo tratado con dalbavancina ya que éste presentó un índice de curación clínica del 87% comparado con un 50% en el grupo que recibió vancomicina. Por tanto, se concluyó que la eficacia con dalbavancina fue superior a la de vancomicina en el tratamiento de bacteriemia asociada a catéter. Sin embargo, el grupo tratado con dalbavancina contó con un menor número de pacientes con bacteriemias causadas por SARM y *Enterococcus faecalis*, y un mayor porcentaje de pacientes con bacteriemias debidas a *Staphylococcus coagulasa negativo* (Thomas *et al.*, 2020) (Wang *et al.*, 2021).

En el resto de los estudios incluidos en la revisión de Thomas *et al.* el índice de curación clínica fue muy variable (50%-100%). Algunos estudios también requerían una curación microbiológica para considerar el éxito del tratamiento. De los cuatro casos clínicos todos menos uno fueron considerados éxitos clínicos (Thomas *et al.*, 2020).

La Tabla 2 muestra un breve resumen de los resultados obtenidos en esta revisión.

Tabla 2. Resumen de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica

	INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS	INFECCIÓN OSTEOARTICULAR	ENDOCARDITIS INFECCIOSA	BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER
POSOLOGÍA Y DURACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis única de 1.500 mg. - Dosis de 1.000 mg más 500 mg a la semana. Duración variable.	<ul style="list-style-type: none"> - Infección de prótesis: 1.500 mg más 500 mg a la semana seguidos de 500 mg cada dos semanas durante 2 o 3 meses según la zona. - Osteomielitis: dosis inicial de 1.500 mg en el día 1 y 1.500 mg en el día 8. Duración total de 4-6 semanas. 	1.000 mg más 500 mg a la semana. Duración 6 semanas.	1.000 mg más 500 mg a la semana. Duración 14 días.
CURACIÓN CLÍNICA	Índice de curación clínica comprendido entre 57%-92% según los estudios.	Índice de curación clínica comprendido entre 75%-96% en los estudios incluidos.	Índice de curación clínica obtenido en los diversos estudios fue entre 72%-100%.	Éxito clínico muy variable ya que comprendió un margen entre 50%-100% en los distintos estudios
EFFECTOS ADVERSOS	Poco frecuentes (cefalea, náuseas y diarrea)			

5. DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica recopila la evidencia disponible sobre el uso de dalbavancina en infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con el catéter. Las dosis empleadas fueron variables según la entidad clínica objeto del tratamiento, pero las más empleadas fueron 1.500 mg como única dosis o 1.000 mg seguidos de 500 mg una semana después con una duración variable según la patología. El índice de curación clínica obtenido fue alto, siendo superior al 50% en todos los estudios. Los efectos adversos notificados fueron de carácter leve o moderado, incluso en los tratamientos de larga duración.

Actualmente, dalbavancina únicamente está aprobada para tratar infecciones de piel y partes blandas. Por tanto, su uso sobre dicha patología es el que más evidencia científica presenta. En cuanto a la posología, la FDA aprobó dos esquemas de dosificación. Inicialmente aprobó un régimen de dos dosis para adultos con infecciones de piel y partes blandas que consiste en 1.000 mg en el día 1 seguidos de 500 mg en el día 8 para completar el tratamiento. Más tarde se aprobó un esquema de una única dosis de 1.500 mg. Garnock-Jones concluyó en su revisión sistemática que una única dosis de dalbavancina en pacientes adultos con infección de piel y partes blandas no presenta una eficacia inferior al régimen de dos dosis (Garnock-Jones, 2016). Sin embargo, a Monteagudo-Martínez *et al.* le resultó complicado llegar a una conclusión sobre si es más útil la administración de dalbavancina como una única dosis o como dos dosis ya que son necesarios más estudios que aborden dicho tema. Estos estudios deben tener un número suficiente de pacientes y presentar características similares, además de un periodo de seguimiento adecuado y comparable (Monteagudo-Martínez *et al.*, 2020). En aquellos pacientes con daño renal se observó en varios estudios que presentaban un aumento del área bajo la curva. Por tanto, dichos pacientes requieren un ajuste en la dosis de dalbavancina. Las recomendaciones sugieren administrar dalbavancina en un esquema de dos dosis de 750 mg en el día 1 y 375 mg en el día 8 o una única dosis de 1.000 mg en el caso de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min. Sin embargo, aquellos pacientes que reciben hemodiálisis no

requieren ajustes de dosis. Además, no se recomiendan ajustes por otros factores como edad, sexo, raza o alteraciones hepáticas debido a que dichos factores producen una mínima alteración en las propiedades farmacocinéticas de dalbavancina (Leuthner *et al.*, 2016).

Soriano *et al.* incluyó en su revisión sistemática un meta-análisis donde comparaba la eficacia y seguridad entre diferentes antibióticos intravenosos usados en el tratamiento de mantenimiento de infección de piel y partes blandas. Entre esos antibióticos se encontraba vancomicina, dalbavancina, linezolid, daptomicina y tigeciclina. En general, la probabilidad de éxito clínico y microbiológico con dalbavancina era similar al reportado con las otras terapias (Soriano *et al.*, 2020). En término de costes económicos, dalbavancina mostró una reducción en los costes en comparación con la antibioterapia estándar usada en infecciones de piel y partes blandas, a pesar de tener un coste de adquisición superior al de vancomicina. Sin embargo, la reducción de necesidad de hospitalización y de implantación de catéter central, la disminución de los recursos y/o del tratamiento diario en pacientes ambulatorios pueden disminuir los costes totales. El tratamiento con dalbavancina puede estar asociado con un menor riesgo de recaída, una respuesta clínica y vuelta a las actividades diarias rápida, menos días de tratamiento y una reducción importante en las complicaciones. Además, la mejora del cumplimiento puede ser una ventaja adicional (Petrakis *et al.*, 2020).

Por otro lado, nos encontramos con pocos estudios en pacientes con infecciones osteoarticulares a pesar de ser una infección grave. Además, cabe destacar la falta de estudios en pacientes con infecciones periprotésica ya que sólo encontramos uno que incluyó a 16 pacientes (Buzon *et al.*, 2019). Tampoco se incluyen pacientes con osteomielitis crónica que son más difíciles de tratar. Otra limitación presente en la mayoría de los estudios fue la heterogeneidad de los pacientes, así como la inclusión de pacientes con infección en diferentes zonas anatómicas. También se emplearon diferentes regímenes posológicos debido a que aún no se ha establecido un régimen estándar para el tratamiento de infecciones osteoarticulares con dalbavancina.

Respecto al índice de curación clínica, un aspecto reseñable es la diferente duración del seguimiento entre los diversos estudios, siendo en la mayoría inferior a un año.

Este aspecto se ha de considerar a la hora de comparar el índice de curación clínica entre distintos estudios. También se ha de tener en cuenta que en varios estudios se usó la antibioterapia estándar como tratamiento inicial por lo que el éxito clínico de dalbavancina no fue analizado de forma independiente a los beneficios clínicos obtenidos con el tratamiento previo. Por tanto, se puede sobreestimar el éxito clínico de dalbavancina.

En el tratamiento de infecciones osteoarticulares, una ventaja importante que presenta dalbavancina frente a vancomicina es la capacidad de penetración ósea. Almangour et Alhifany recogen un estudio de fase I que incluyó a 30 voluntarios sanos. A todos ellos se les administró 1.000 mg de dalbavancina en diferentes tiempos antes de someterse a una cirugía ortopédica voluntaria. Posteriormente, se tomaron muestras de hueso y de tejidos adyacentes obteniéndose una concentración de dalbavancina de 6,3 µg/g a las 12h y de 4,1 µg/g después de 14 días desde la administración de dalbavancina. Este estudio junto a otros estudios preclínicos indicó que la concentración de dicho fármaco se mantenía por encima de la concentración mínima inhibitoria para patógenos grampositivos tras 14 días de la última dosis. Además, mostró una relación media de penetración del área bajo la curva entre el hueso cortical no infectado y el plasma de 13,1% mientras que vancomicina había reportado previamente un 7% (Almangour et Alhifany, 2020).

Recientemente ha aumentado el interés sobre el desarrollo de nuevos antibióticos orales para el tratamiento de infecciones osteoarticulares. Aunque los antibióticos orales suponen una gran ventaja en cuanto a la administración, su uso prolongado se asocia con falta de adherencia al tratamiento, intolerancia gastrointestinal y niveles séricos impredecibles. Sin embargo, dalbavancina puede suponer un tratamiento alternativo con dos únicas dosis garantizando un 100% de adherencia y un mínimo impacto en la flora gastrointestinal (Rappo *et al.*, 2018).

Dalbavancina también ha sido empleada satisfactoriamente en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Sin embargo, actualmente no se dispone de evidencia de calidad sobre su eficacia, seguridad y tolerabilidad en endocarditis infecciosa a pesar de ser una infección potencialmente mortal. Esto mismo ocurre con el uso de dalbavancina en pacientes con bacteriemia relacionada con catéter. Serían necesarios

más estudios sobre ambas entidades que incluyan un mayor número de pacientes, principalmente ensayos clínicos aleatorizados donde se aborden aspectos como seguridad, eficacia y tolerabilidad de dalbavancina en dichas patologías, así como evaluar un régimen posológico óptimo. También sería de interés realizar ensayos aleatorizados donde se compare dalbavancina con otros antibióticos usados en la antibioterapia estándar en términos de éxito clínico, seguridad, estancia hospitalaria y costes económicos. Otro aspecto importante sería obtener información sobre el desarrollo de resistencia a los lipogluco péptidos, particularmente en aquellas patologías que requieren un tratamiento de larga duración.

En la revisión bibliográfica realizada por Lamplejo se comparó el uso de dalbavancina y televancina en endocarditis infecciosa, aunque la información sobre televancina es aún más limitada que la de dalbavancina ya que únicamente se encontró un estudio retrospectivo y cuatro casos clínicos donde se empleó televancina. Una de las principales diferencias entre dalbavancina y televancina es la posología porque el tiempo de vida media de televancina es inferior al de dalbavancina, por tanto, se administra con mayor frecuencia, concretamente 10 mg/kg/día con una duración variable. Este régimen posológico no ofrece los mismos beneficios potenciales que dalbavancina en términos de reducción del número de visitas a centros sanitarios tras el alta hospitalaria. En cuanto a los resultados clínicos, sólo el 45% de los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo estaban vivos a los 30 días de seguimiento. Sin embargo, los resultados de este estudio podían estar influenciados por otros factores distintos a la simple eficacia antibiótica. Aún no está claro si televancina puede ser más eficaz como terapia de consolidación en pacientes que ya han conseguido un hemocultivo negativo, similar a la estrategia adoptada por la mayoría de los pacientes en los estudios de dalbavancina, porque aún no se ha tratado este aspecto en ningún estudio sobre televancina. No obstante, el papel potencialmente más deseable para televancina sería su administración como terapia de rescate en aquellos casos de reducida susceptibilidad y/o efectos adversos, cuando las opciones de tratamiento sean limitadas (Lamplejo, 2020).

Dalbavancina también se ha empleado con éxito como terapia supresora crónica en un paciente con válvula protésica infectada por *S. epidermidis* no considerado apto para

cirugía. Por tanto, se plantea la cuestión de usar dalbavancina como agente alternativo en terapia supresora a largo plazo en pacientes no aptos para cirugía planificada en endocarditis infecciosa y/o con infecciones de dispositivos cardíacos (Lamplejo, 2020), aunque se ha reportado un caso donde a pesar de la mejoría inicial se volvió a aislar la bacteria tras el tratamiento (Tobudic *et al.*, 2018).

Por último, en el ensayo controlado aleatorizado realizado por Raad *et al.* se comparó el uso de dalbavancina con vancomicina en pacientes con bacteriemia relacionada con el catéter. Se obtuvo un éxito clínico superior en aquellos pacientes que fueron tratados con dalbavancina respecto a los tratados con vancomicina. No obstante, hay que señalar que ambos grupos no fueron comparables debido a que el grupo tratado con dalbavancina contó con un menor número de pacientes con bacteriemias causadas por SARM y *E. faecalis*, y un mayor porcentaje de pacientes con bacteriemias debidas a *Staphylococcus coagulasa negativo*. A pesar de ello, Raad *et al.* concluyeron que dalbavancina aparentemente se puede considerar como un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes adultos con bacteriemia relacionada con el catéter causada por bacterias grampositivas coagulasa negativo y *S. aureus*, incluyendo SARM (Raad *et al.*, 2005).

6. CONCLUSIONES

- Existe evidencia de calidad sobre la eficacia y seguridad de dalbavancina en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas. No obstante, la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de dalbavancina en el tratamiento de infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y bacteriemia relacionada con catéter es escasa.
- Dalbavancina ha demostrado ser eficaz y segura en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas con un alto índice de curación clínica, siendo superior al 50% en los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica. Los efectos adversos notificados han sido escasos y de carácter leve.
- Dalbavancina ha mostrado un buen perfil de eficacia y seguridad en el tratamiento de infecciones osteoarticulares, endocarditis infecciosa y

bacteriemia relacionada con el catéter. Sin embargo, hay pocos estudios sobre la eficacia de dalbavancina en estas patologías. Por tanto, serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados de calidad para corroborar estos resultados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en junio2021]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Almagour TA, Alhifany AA. Dalbavancin for the management of osteomyelitis: a major step forward? *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75: 2717-2722.
3. Alturkistani HA, Tashkandi FM, Mohammedsaleh ZM. Histological Stains: A Literature Review and Case Study. *Glob J Health Sci.* 2016; 8(3): 72-79.
4. Banwana K, Senokb AC, Rotimi VO. Antibiotic therapeutic options for infections caused by drug-resistant Gram-positive cocci. *J. Infect. Public Health.* 2009; 2(2):62-73.
5. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. The role of dalbavancin in skin and soft tissue infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017; 30(00): 1-7.
6. Blanco Palenciano J, Barberán López J, Lázaro Martínez JL. Infecciones de la piel y tejidos blandos. En: de la Rosa Fraile M, editor. *Microbiología en ciencias de la salud.* 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 279-284.
7. Bouza Santiago E, Barberán López J, Garau Alemany J. Infección respiratoria. En: Fraile de la Rosa M, editor. *Microbiología en ciencias de la salud.* 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 243-251.
8. Bouza Santiago E, de Cueto López M, de la Rosa Ruiz C. Infección del tracto urinario. En: de la Rosa Fraile M, editor. *Microbiología en ciencias de la salud.* 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 253-260.

9. Bouza Santiago E, Gómez-Lus Centelles ML, Gómez García AC. Infecciones gastrointestinales. En: de la Rosa Fraile M, editor. Microbiología en ciencias de la salud. 3ªed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 269-277.
10. Bouza Santiago E, de la Rosa Ruiz C, de Cueto López M, de la Rosa Fraile M. Bacteriemia, endocarditis y meningitis. En: de la Rosa Fraile M, editor. Microbiología en ciencias de la salud. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 235-242.
11. Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L, Moran Rodríguez MA, *et al.* Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: a proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(6): 532–538.
12. Cai Y, Fang X, Chen Y, Huang Z, Zhang C, Li Wea. Metagenomic next generation sequencing improves diagnosis of prosthetic joint infection by detecting the presence of bacteria in periprosthetic tissues. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 573-578.
13. Candel González FJ. Daptomicina en el contexto de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivas. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2012; 30(1): 10-16
14. Cantón R, Ruiz-Garbajosaa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2013; 31(8): 543-551.
15. Cisterna Cáncer R, Ruiz-Bravo López A, Ramos Tejera MdC. La célula bacteriana. En: de la Rosa Fraile M, editor. Microbiología en ciencias de la salud. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 9-19.
16. Dramsi S, Magnet S, Davison S, Arthur M. Covalent attachment of proteins to peptidoglycan. *FEMS Microbiol Rev.* 2008; 32(2): 307-320.
17. European Medicines Agency. Science Medicines Health [en línea]. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>.
18. Fu BF, Xiong J, Ma LX, Liu EL, Li D. Two Co(II) coordination polymers: Application values on newborn bacterial acute sinusitis by reducing the *Streptococcus pneumoniae* viability. *Inorganica Chim. Acta.* 2021; 519: 1-6.

19. Galdiero S, Falanga A, Cantisani M, Tarallo R, Della Pepa ME, D'Oriano V. Microbe-host interactions: structure and role of Gram-negative bacterial porins. *Curr Protein Pept Sci.* 2012; 13(8): 843-854.
20. Garnock-Jones KP. Single-dose dalbavancin: a review in acute bacterial skin and skin structure infections. *Adis drug evaluation.* 2016; 77: 75-83.
21. Gudiol F, Aguado JM, Pascual Á, Pujol M, Almirante B, Miró JM. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; 27(2): 105-115.
22. Juul JJ, Mullins CF, Peppard WJ, Huang AM. New developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: considerations for the effective use of dalbavancin. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 225-232.
23. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(2).
24. Konovalova A, Kahne DE, Silhavy TJ. Outer membrane biogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2017; 71: 539-556.
25. Lamplejo T. Dalbavancin and televancin in the treatment of infective endocarditis: a literature review. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56: 1-11.
26. Leuthner KD, Buechler K, Kogan D, Saguros A, Lee HS. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 931-940.
27. López-Jácome LE, Hernández-Durán M, Colín-Castro CA, Ortega-Peña S, Cerón-González G, Franco-Cendejas R. Las tinciones básicas en el laboratorio. *Investigación en discapacidad.* 2014; 3(1): 10-18
28. Maldonado RF, Sá-Correia I, Valvano MA. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2016; 40(4): 480-493.

29. Miranda Casas C, Dolores RMM, de la Rosa Fraile M. Osteomielitis e infecciones osteoarticulares. En: de la Rosa Fraile M, editor. Microbiología en ciencias de la salud. 3ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 293-299.
30. Monteagudo-Martínez N, Solís-García del Pozo J, Nava E, Ikuta I, Galindo M, Jordán J. Acute bacterial skin and skin structure infections, efficiency of dalbavancin: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* 2020; 1-34.
31. Mullineaux CW, Nenninger A, Ray N, Robinson C. Diffusion of green fluorescent protein in three cell environments in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2006; 188(10): 3442-3448.
32. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Clasificación, estructura y replicación de las bacterias. En: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editores. Microbiología médica. 9ªed. Barcelona: Elsevier; 2021. p. 114-126.
33. Neuhaus FC, Baddiley J. A continuum of anionic charge: structures and functions of D-alanyl-teichoic acids in gram-positive bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003; 67(4): 686-723.
34. Petrakis V, Panagopoulos P, Papanas N. Dalbavancin for the treatment of complicated grampositive skin and soft tissue infections. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2020; 19(3): 1-6.
35. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, *et al.* Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 374-380.
36. Rajagopal M, Walker S. Envelope structure of Grampositive bacteria. En: Bagnoli F, Rappuoli R, editores. Protein and Sugar Export and Assembly in Gram-positive Bacteria. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* Suiza: Springer; 2015. p. 1-44.
37. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, *et al.* Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Open Forum Infect. Dis.* 2018; 6: 1-8.

38. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The Bacterial Cell Envelope. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010; 2(5).
39. Sizar O, Unakal CG. Gram Positive Bacteria. En: Hughes E, Rubio G, editores. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2021.
40. Soriano A, Rossolini GM, Pea F. The role of dalbavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs). Expert Rev. Anti-infect. Ther.. 2020; 18(5): 415-422
41. Thomas G, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C, Chastain DB. Treatment of osteoarticular, cardiovascular, intravascular-catheter-related and other complicated infections with dalbavancin and oritavancin: a systematic review. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020; 56(3): 1-16.
42. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C. Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna. Clin Infect Dis. 2018; 67: 795-798
43. Tripathi N, Sapra A. Gram Staining. In Hughes E, Rubio G, editores. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2021.
44. Vargas Flores T, Kuno Vargas A. Morfología Bacteriana. Rev. Act. Clin. Med. 2014; 49.
45. Vollmer W, Blanot D, De Pedro MA. Peptidoglycan structure and architecture. FEMS Microbiol Rev. 2008; 32(2): 149-167.
46. Wang Y, Wang J, Wang R, Li Y, Cai Y. Efficacy and safety of dalbavancin in the treatment of Gram-positive bacterial infections. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2020; 24(2021): 72-80