



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Evaluación de la evidencia clínica con dalbavancina

Dolors Rodríguez-Pardo

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Dalbavancina
Nuevos antibióticos
Gram positivos
Infecciones de la piel
Sepsis por catéter

Las infecciones causadas por Gram positivos constituyen en la actualidad un problema terapéutico debido a la aparición de cepas con resistencia a los antibióticos utilizados como primera elección. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado nuevos antibióticos con actividad frente a bacterias Gram positivas multiresistentes, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o con sensibilidad intermedia a vancomicina. Entre los nuevos antibióticos aprobados para el tratamiento de estos microorganismos, dalbavancina es un lipogluco péptido derivado semisintético de la teicoplanina, que ofrece un perfil de eficacia superior a esta. Los estudios publicados hasta el momento han confirmado la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dalbavancina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por Gram positivos sensibles a este fármaco, y posicionan a dalbavancina como una opción terapéutica en la sepsis por catéter causada por Gram positivos. Dalbavancina ofrece un excelente perfil de seguridad y una farmacocinética que permite su administración por vía intravenosa en dosis única semanal, lo que la posiciona como una opción terapéutica para el uso ambulatorio. Dalbavancina también podría ser una alternativa atractiva para pacientes que necesitan un tratamiento antibiótico intravenoso prolongado, con el objetivo de evitar la necesidad de una vía intravenosa permanente y los riesgos asociados a su uso, como son la infección y/o la tromboflebitis séptica.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Evaluation of clinical evidence for dalbavancin

ABSTRACT

Keywords:

Dalbavancin
New antibiotics
Gram-positive
Skin infections
Catheter-related sepsis

Gram-positive infections are currently a therapeutic challenge because of the emergence of strains resistant to first-line antibiotics. Consequently, in the last few years, new antibiotics have been developed with activity against multiresistant Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and strains with intermediate sensitivity to vancomycin. Among the new antibiotics approved for the treatment of these microorganisms, dalbavancin is a semisynthetic lipoglycopeptide derived from teicoplanin, but has a superior efficacy profile to the latter. Studies published to date have confirmed the efficacy, safety and tolerability of dalbavancin in the treatment of skin and soft tissue infections caused by Gram-positive microorganisms sensitive to this drug and position it as a therapeutic option in Gram-positive catheter-related sepsis. Dalbavancin has an excellent safety profile and pharmacokinetics that allow its intravenous administration in a single weekly dose, making it a therapeutic option for outpatient use. Dalbavancin could also be an attractive alternative for patients requiring prolonged antibiotic therapy, with the aim of avoiding the need for a permanent intravenous line and its associated risks, such as infection and/or septic thrombophlebitis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Dalbavancina es un lipogluco péptido derivado semisintético de la teicoplanina, que muestra mayor potencia que esta, con un espectro de actividad similar¹. Dalbavancina es muy activa frente a *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a meticilina (SASM y SARM) o con sensibilidad intermedia a vancomicina, tiene mayor actividad que vancomicina frente a estafilococos coagulasa negativos (ECN) y es activa frente a enterococos, incluidos los enterococos *VanB* y *VanC*, pero no los del fenotipo *VanA*. Dalbavancina es también activa frente a *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos y del grupo viridans, *Corynebacterium* spp., *Listeria* spp., *Bacillus* spp. y varios anaerobios²⁻⁶.

Dalbavancina en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos

Dalbavancina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* en mayo de 2014 y por la *European Medicines Agency* en febrero de 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones de piel y tejidos blandos causadas por Gram positivos sensibles^{7,8}. Esta aprobación se basa en los estudios descritos a continuación y que aparecen reflejados en la tabla 1.

Un ensayo clínico en fase II realizado en 2001-2002, aleatorizado, controlado y abierto, permitió comparar dalbavancina con los agentes estándar utilizados para tratar infecciones de piel y tejidos blandos en 62 pacientes adultos⁹. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: un grupo recibió 1.100 mg de dalbavancina administrada en dosis única por vía intravenosa –i.v.– (n = 20); otro grupo, 1.000 mg de dalbavancina i.v. seguidos de 500 mg 1 semana más tarde (n = 21), y los del tercer grupo o grupo comparador (n = 21), uno de los siguientes fármacos: ceftriaxona, cefazolina, piperacilina/tazobactam, clindamicina, vancomicina, linezolid o cefalexina, individualmente o en combinación durante 7-21 días. Las tasas de éxito, evaluadas tanto por curación clínica como microbiológica, fueron similares entre los 3 grupos, aunque los pacientes que recibieron dalbavancina en 2 dosis mostraron una tendencia a presentar mejor evolución. Los 3 regímenes fueron bien tolerados y no se objetivaron diferencias en cuanto a eventos adversos relacionados con los fármacos en estudio.

Entre los años 2003 y 2004, un nuevo estudio fase III de no inferioridad, internacional y multicéntrico, incluyó pacientes con sospecha o confirmación de infección de piel y tejidos blandos por Gram positivos¹⁰. Se trataba de un estudio doble ciego, en el que los pacientes se aleatorizaban en proporción 2:1 a recibir dalbavancina (1.000 mg i.v. en el día 1 seguidos de 500 mg i.v. en el día 8; n = 571) o linezolid (600 mg i.v. o por vía oral cada 12 h durante 14 días; n = 283).

Tabla 1
Ensayos clínicos que evalúan la eficacia de dalbavancina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos

	Seltzer et al ⁹			Jauregui et al ¹⁰		Boucher et al ¹¹		Dunne et al ¹²	
	Fase II			Fase III		Fase III		Fase III	
Tipo de estudio	Fase II			Fase III		Fase III		Fase III	
Período	2001-2002			2003-2004		2011-2012		2014-2015	
Grupos de tratamiento	Dalbavancina 1 dosis ^a	Dalbavancina 2 dosis ^b	Régimen estándar ^c	Dalbavancina 2 dosis ^b	Linezolid	Dalbavancina 2 dosis ^b	Vancomicina/linezolid	Dalbavancina 1 dosis ^a	Dalbavancina 2 dosis ^b
Pacientes incluidos	N = 20	N = 21	N = 21	N = 571	N = 283	N = 659	N = 653	N = 349	N = 349
Pacientes en los que se identificó microorganismo, n	14 (70)	13 (61,9)	14 (66,6)	391 (68,5)	215 (75,9)	337 (51,1)	329 (50,4)	210 (60,2)	220 (63)
SARM, n (%)	6/14 (42,8)	5/13 (38,5)	2/14 (14,3)	181 (46,3)	97 (45,1)	90/337 (26,7)	67/329 (20,4)	36/210 (17,1)	61/220 (27,7)
SASM, n (%)	7/14 (50)	6/13 (46,2)	8/14 (57,1)	137 (35,0)	77 (35,8)	167/337 (49,5)	189/329 (57,4)	103/210 (49,0)	96/220 (43,6)
<i>Streptococcus pyogenes</i> , n (%)	0/14 (0)	1/13 (7,7)	1/14 (7,1)	19 (4,9)	12 (5,6)	37/337 (10,9)	36/329 (10,9)	6/210 (2,8)	12/220 (5,4)
Respuesta al tratamiento									
Éxito a las 48-72 h n/N (%)	–	–	–	–	–	525/659 (79,7)	521/653 (79,8)	293/349 (84%)	298/349 (85,4%)
Visita al final de tratamiento									
ITT n/N (%)	15/20 (75)	19/21 (91)	17/21 (81)	92,3% ^d	94,2% ^d	–	–	293/349 (84)	296/349 (84,8)
CE n/N (%)	13/16 (81)	16/17 (94)	17/21 (81)	–	–	–	–	267/302 (88,4)	270/302 (89,4)
Visita de seguimiento									
ITT n/N (%)	12/20 (60)	19/21 (91)	16/21 (76)	298/316 (94)	151/163 (93)	–	–	295/349 (84,5)	297/349 (85)
CE n/N (%)	8/13 (62)	16/17 (94)	16/21 (76)	–	–	–	–	250/271 (92,3)	247/267 (92,5)
Efectos adversos n (%)	11 (55%)	10 (48%)	12 (57%)	25,4 % ^d	32,2% ^d	80 (12,3)	89 (13,7)	70 (20,1)	69 (19,9)

CE: clínicamente evaluables; ITT: intención de tratamiento; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

^a1.100 mg de dalbavancina administrada en dosis única por vía intravenosa.

^b1.000 mg de dalbavancina por vía intravenosa seguidos de 500 mg 1 semana más tarde.

^cUno de los siguientes fármacos: ceftriaxona, cefazolina, piperacilina/tazobactam, clindamicina, vancomicina, linezolid o cefalexina individualmente o en combinación durante 7-21 días.

^dEl número total de pacientes evaluados no es revelado por los autores, que solo dan los porcentajes totales.

Las tasas de éxito clínico y microbiológico fueron ≥ 90 y $> 85\%$, respectivamente, entre los pacientes evaluables en ambos brazos del estudio. Los eventos adversos relacionados fueron leves y ligeramente superiores entre los pacientes tratados con linezolid (el 32,2 frente al 25,4%).

En los años 2011 y 2012 se realizaron los estudios DISCOVER 1 y DISCOVER 2, ambos fase III e idénticamente diseñados, internacionales, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego. Estos estudios demostraron la no inferioridad de dalbavancina respecto a vancomicina seguida de linezolid para el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos¹¹. Los pacientes recibieron bien el régimen anteriormente descrito de 2 dosis de dalbavancina ($n = 659$) o vancomicina a dosis de 1 g (o 15 mg/kg de peso corporal) por vía i.v. cada 12 h durante al menos 3 días, con la opción para cambiar a linezolid 600 mg por vía oral cada 12 h, para completar 10 a 14 días de tratamiento ($n = 653$). En el análisis conjunto, el 79,7% de los pacientes tratados con dalbavancina y el 79,8% de los tratados con vancomicina-linezolid cumplieron el criterio principal de respuesta clínica precoz, que incluía el cese de la propagación del eritema relacionado con la infección y la ausencia de fiebre a las 48-72 h del inicio del tratamiento. El éxito del tratamiento fue también similar entre los 2 grupos en ambos estudios, al analizar los resultados por tipo de infección, enfermedad subyacente, gravedad de la infección y patógeno implicado.

Recientemente se ha publicado un estudio realizado en pacientes adultos que compara la seguridad y la eficacia de la administración de 1 dosis única de dalbavancina de 1.500 mg ($n = 349$) respecto al régimen de 2 dosis para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos ($n = 349$)¹². El estudio demuestra la no inferioridad del régimen de 1 dosis respecto al de 2 y elimina las limitaciones logísticas relacionadas con la administración de la segunda dosis.

Los estudios descritos hasta el momento confirman la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dalbavancina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por Gram positivos sensibles a este fármaco. Todos los pacientes incluidos en los citados estudios sufrían una infección cutánea (absceso, celulitis, quemadura infectada con extensión inferior al 20% de la superficie corporal total o infección de herida quirúrgica o traumática) complicada (definido por la presencia de al menos 2 de los siguientes síntomas/signos: secreción purulenta, área de eritema asociada ≥ 75 cm², dolor, calor o induración local) y presentaban al menos un síntoma/signo de afectación sistémica (número de leucocitos ≥ 12.000 células/ μ l, $\geq 10\%$ de neutrófilos no segmentados o temperatura corporal $\geq 38^\circ$), pero desconocemos el número de pacientes incluidos con bacteriemia o sepsis grave asociada a la infección.

Dalbavancina en el tratamiento de la sepsis por catéter

La eficacia de dalbavancina en el tratamiento de la sepsis por catéter causada por Gram positivos se estudió en un ensayo clínico de fase II multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado publicado por Raad et al¹³ en 2005 (tabla 2). En este estudio se incluyeron 33 pacientes evaluables tratados con dalbavancina, con dosis inicial de 1.000 mg seguida de 500 mg al cabo de 1 semana y se compararon con 34 pacientes tratados con vancomicina administrada a dosis de 1.000 mg/12 h durante 14 días. En el estudio se recomendaba la retirada del catéter venoso, lo que era obligatorio si se confirmaba la etiología por *S. aureus*. Los microorganismos causantes de la bacteriemia fueron ECN (26 casos), *S. aureus* (23, de los que 14 eran SARM) y *E. faecalis* (5 casos). En total 8 (24%) de los pacientes incluidos en cada grupo requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos durante el estudio. La eficacia clínica y microbiológica de dalbavancina fue superior a la de vancomicina (el 87 frente al 50% en cuanto a eficacia clínica, y el 95,7 frente al 78,6% microbiológica). Los efectos secundarios fueron frecuentes, pero de intensidad leve o moderada. Pese a que estos resultados posicionan a dalbavancina como una opción terapéutica para la sepsis por catéter causada por Gram posi-

Tabla 2

Ensayo clínico publicado por Raad et al¹³, que demuestra la eficacia de dalbavancina en el tratamiento de la sepsis por catéter causada por Gram positivos

	Dalbavancina ^b	Vancomicina ^c
Pacientes incluidos por ITT	33	34
Pacientes con confirmación microbiológica de la bacteriemia, n (%)	23 (70)	28 (82)
Aislados identificados en los pacientes incluidos por ITT, n (%)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (42,3)	12 (42,9)
SARM ^a	5 (19,2)	9 (32,1)
ECN	13 (50)	13 (46,4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7,7)	3 (10,7)
Éxito en el tratamiento de la infección ITT, n (%)		
Éxito clínico en la visita final por ITT, n (%)	20/23 (87)	14/28 (50)
Éxito microbiológico en la visita final por ITT, n (%)	22/23 (95,7)	22/28 (78,6)

ITT: intención de tratamiento; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; ECN: estafilococo coagulasa negativo.

^aLos aislados de SARM especificados están incluidos en el cómputo global de pacientes con *Staphylococcus aureus*.

^bDalbavancina: 1.000 mg por vía intravenosa seguidos de 500 mg 1 semana más tarde. En el grupo de dalbavancina 3 pacientes presentaron una bacteriemia polimicrobiana con 2 aislados diferentes en el hemocultivo, por lo que suman 26 aislados.

^cVancomicina: 1.000 mg/12 h durante 14 días.

vos, no se han publicado, con posterioridad al ensayo clínico descrito, nuevas series de casos de pacientes afectados de esta patología tratados con dalbavancina. Por dicho motivo consideramos que la experiencia de uso de dalbavancina en la sepsis por catéter causada por Gram positivos es aún limitada.

Nuevas perspectivas en estudio

Actualmente está en marcha un plan de investigación en población pediátrica con infecciones de piel y tejidos blandos¹⁴. Se necesitan estudios adicionales para determinar su papel en otras infecciones que requieren tratamientos prolongados, como es el caso de las infecciones osteoarticulares o de las endocarditis, ya que su uso podría potencialmente ayudar a reducir la tasa de hospitalizaciones y los costes de los tratamientos ambulatorios.

No hay experiencia clínica publicada del uso de dalbavancina en infecciones osteoarticulares. Disponemos de un estudio *in vitro*¹⁵ que analiza las CMI de 41 aislados de *Staphylococcus* spp. recuperados de pacientes con osteomielitis para dalbavancina, daptomicina, doxiciclina, levofloxacino, linezolid, vancomicina, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina y vancomicina. Con la excepción de rifampicina, dalbavancina fue el agente más activo. También existe un trabajo publicado que demuestra que dalbavancina se distribuye en el hueso, la piel y el tejido articular en concentraciones superiores a las CMI para *S. aureus* durante largos períodos después de un régimen de dosificación estándar¹⁶. Sin embargo existen datos contradictorios respecto a la capacidad que tiene dalbavancina de actuar frente a las bacterias incluidas en las biopelículas que rodean los dispositivos implantados. Un estudio experimental en animales publicado en 2005 examinó la capacidad de dalbavancina y vancomicina para evitar la colonización de catéteres de poliuretano implantados en conejos¹⁷. Este estudio demostró unas tasas de colonización de los dispositivos comparables a los tratados con vancomicina (53%) y en el grupo control (47%), mientras que solo el 28% de los dispositivos del grupo de dalbavancina quedó colonizado. Otro estudio publicado en

2013¹⁸ evaluó la actividad de dalbavancina, sola y en combinación con rifampicina, frente a SARM en un modelo de infección de cuerpo extraño en cobayas. La asociación dalbavancina-rifampicina no demostró sinergismo ni antagonismo, aunque sí evitó la aparición de resistencia a la rifampicina in vitro. En combinación con rifampicina, dalbavancina 80 mg/kg curó únicamente el 36% de las cajas infectadas y no pudo erradicar la biopelícula. Por último, un estudio reciente¹⁹ evaluó la eficacia de 7 o 14 días de tratamiento con dalbavancina, en comparación con vancomicina y con solución salina, en el tratamiento de la osteomielitis esternal por SARM en un modelo animal en rata. Este estudio demostró que el tratamiento con dalbavancina es superior al tratamiento con solución salina durante 7 o 14 días y similar al tratamiento con vancomicina y que dalbavancina consigue de manera eficaz reducir la diseminación sistémica de SARM.

Pese a que no se dispone de datos clínicos sobre su uso en las infecciones por enterococo, su actividad in vitro frente a *Enterococcus* spp., incluidas algunas cepas resistentes a vancomicina (los enterococos VanB y VanC, pero no los del fenotipo VanA), podría convertir a dalbavancina en una alternativa de tratamiento en estas infecciones²⁰.

Dalbavancina también ha demostrado tener una potente actividad in vitro frente a *Bacillus anthracis* (rango de CMI $\leq 0,03$ - $0,5$ mg/l; CMI₅₀ y CMI₉₀, 0,06 y 0,25 mg/l, respectivamente), agente causante del ántrax, que puede producir enfermedad mortal cuando es inhalado o ingerido por los seres humanos²¹. Su eficacia demostrada en un modelo murino de ántrax por inhalación sugiere que dalbavancina puede tener potencial como un tratamiento alternativo o para la profilaxis de infecciones por *B. anthracis*.

Posología de dalbavancina

El alto porcentaje de unión reversible de dalbavancina a las proteínas plasmáticas (> 95%), principalmente a la albúmina, le confiere una larga semivida, lo que permite su administración i.v. en dosis única semanal^{22,23}. Dalbavancina se administra en el adulto por infusión i.v. de 30 min de duración en una dosis inicial de 1.000 mg seguida de 500 mg al cabo de 1 semana o en dosis única de 1.500 mg de 30 min por infusión i.v. de duración. Solo en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debe ajustarse la dosis a 750 mg, seguidos de 375 mg 1 semana más tarde o a 1.000 mg en caso de dosis única. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes en hemodiálisis o en el caso de insuficiencia hepática de cualquier grado²⁴. No hay estudios publicados que evalúen la eficacia clínica de dalbavancina en pacientes con hipalbuminemia, pero es posible que los valores bajos de albúmina puedan favorecer un aumento de su filtrado renal. Esto puede afectar a los valores séricos del fármaco y su eficacia clínica, por lo que podría ser necesario un ajuste de dosis en esta situación.

La posología de dalbavancina en dosis única semanal posiciona a este fármaco como una opción terapéutica de uso ambulatorio y una posible alternativa en pacientes que necesitan tratamiento antibiótico i.v. prolongado. En este sentido se ha publicado recientemente la primera comunicación de un paciente afectado de una bacteriemia por SARM secundaria a flebitis séptica originada en un acceso vascular periférico tratado ambulatoriamente con dalbavancina²⁵. Una dosis semanal evita la necesidad de una vía i.v. permanente y sus riesgos asociados como la infección y la tromboembolia venosa.

Seguridad y tolerabilidad

En todos los estudios publicados, dalbavancina ha sido bien tolerada y los efectos adversos descritos fueron generalmente leves y similares a los de los comparadores, incluyendo náuseas, diarrea, fiebre, cefalea, candidiasis oral y prurito^{9-11,22}. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes e incluyeron 1 episodio de urticaria transitoria, 1 celulitis, 1 reacción anafiláctica y 1 leucopenia que se resolvió espontáneamente^{10,11}.

No se han descrito interacciones de dalbavancina con fármacos inductores, inhibidores o sustratos del citocromo P450 o medicaciones concomitantes²⁶.

Respecto a otros posibles efectos secundarios, dalbavancina no parece tener efectos ototóxicos, no prolonga el intervalo QTc^{27,28} y, a diferencia de vancomicina, no es nefrotóxica¹. Un estudio demostró que tras el tratamiento de pacientes sanos con una dosis única de 1.000 mg de dalbavancina, no se produjo ningún cambio importante en la flora intestinal y no se detectó *Clostridium difficile* en los pacientes tratados²⁹.

Conclusiones

Dalbavancina es un lipoglucopeptido derivado semisintético de la teicoplanina, que muestra una actividad más potente que teicoplanina y vancomicina, con una farmacocinética y perfil de seguridad mejorados con respecto a los glucopeptidos clásicos. Dalbavancina es activa frente a los microorganismos Gram positivos comúnmente involucrados en las infecciones de piel y tejidos blandos, indicación para la que se dispone de amplia experiencia. En las infecciones relacionadas con los catéteres vasculares, la experiencia es más limitada y, aunque dalbavancina podría ser una opción terapéutica de inicio en los pacientes clínicamente estables, en los pacientes con sepsis grave una opción más prudente sería utilizarla como tratamiento de secuenciación una vez controlada la bacteriemia. Estudios futuros definirán su papel en otras infecciones, incluyendo osteomielitis, neumonía nosocomial o endocarditis.

Conflicto de intereses

D.R.P. declara haber recibido honorarios por conferencias, apoyo para viajes para asistir a congresos y reuniones científicas de Novartis, Astellas, MSD y Pfizer Inc.

Bibliografía

1. Ramdeen S, Boucher HW. Dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:2073-81.
2. Gales AC, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive clinical isolates from Latin American medical centres. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:95-100.
3. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1968-71.
4. Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positive isolates recovered from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2875-9.
5. Jones RN, Stilwell MG. Comprehensive update of dalbavancin activity when tested against uncommonly isolated streptococci, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, and *Micrococcus* spp. (1357 strains). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:239-40.
6. Streit JM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48:137-43.
7. Food and Drug Administration. FDA approves dalvance to treat skin infections. 2014 [consultado 1-12-2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm398724.htm>
8. European Medicines Agency. Authorisation details. 2015 [consultado 1-12-2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002840/human_med_001848http://www.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1298-303.
10. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1407-15.
11. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2169-79.

12. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single dose vs weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62:545-51.
13. 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 by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40:374-80.
14. National Institutes of Health. Search results for dalbavancin. 2015 [consultado 1-12-2015]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=%22Dalbavancin%22>
15. Citron DM, Tyrrell KL, Goldstein EJ. Comparative in vitro activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus* species cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79:438-40.
16. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1849-55.
17. Darouiche RO, Mansouri MD. Dalbavancin compared with vancomycin for prevention of *Staphylococcus aureus* colonization of devices in vivo. *J Infect.* 2005;50:206-9.
18. Baldoni D, Furustrand TU, Aeppli S, Angevaere E, Oliva A, Haschke M, et al. Activity of dalbavancin, alone and in combination with rifampicin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a foreign-body infection model. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:220-5.
19. Arnea Y, Lerner A, Aizic A, Navon-Venezia S, Rachi E, Dunne MW, et al. Efficacy of dalbavancin in the treatment of MRSA rat sternal osteomyelitis with mediastinitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:460-3.
20. Barber KE, King ST, Stover KR, Pogue JM. Therapeutic options for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:363-77.
21. Heine HS, Purcell BK, Bassett J, Miller L, Goldstein BP. Activity of dalbavancin against *Bacillus anthracis* in vitro and in a mouse inhalation anthrax model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:991-6.
22. Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, Jabes D, Mosconi G, Van Saders C, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:940-5.
23. Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1633-42.
24. Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:465-76.
25. Cho JC, Estrada SJ, Beltran AJ, Revuelta MP. Treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia secondary to septic phlebitis using dalbavancin. *J Clin Pharm Ther.* 2015; doi 10.1111/jcpt.12306. [Epub ahead of print].
26. Buckwalter M, Dowell JA. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1279-87.
27. Campbell KC, Kelly E, Targovnik N, Hughes L, Van Saders C, Gottlieb AB, et al. Audiologic monitoring for potential ototoxicity in a phase I clinical trial of a new glycopeptide antibiotic. *J Am Acad Audiol.* 2003;14:157-68.
28. Dunne MW, Zhou M, Darpo B. A thorough QT study with dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:393-8.
29. Nord CE, Rasmanis G, Wahlund E. Effect of dalbavancin on the normal intestinal microflora. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:627-31.