

**TRABAJO FIN DE MÁSTER:
EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE LA
DALBAVANCINA EN PACIENTES
DEL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE VALENCIA**



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Autor: **Óscar Lorente Furió**

Tutor académico: **Vicente Abril López de Medrano**

Curso académico: **2.019 – 2.020**

Convocatoria de presentación: **Primera convocatoria**

ÍNDICE

1. RESUMEN	pág. 2
2. PALABRAS CLAVE	pág. 4
3. INTRODUCCIÓN	pág. 5
4. OBJETIVOS	pág. 6
5. HIPÓTESIS	pág. 7
6. ESTADO DE LA CUESTIÓN	pág. 8
7. METODOLOGÍA	pág. 18
8. RESULTADOS	pág. 20
9. DISCUSIÓN	pág. 23
10. CONCLUSIONES	pág. 26
11. BIBLIOGRAFÍA	pág. 27



1. RESUMEN.

Español

Introducción: el tratamiento de las infecciones por Gram positivos supone un reto asistencial, en un contexto en el que están aumentando las resistencias antibióticas. La dalbavancina, gracias a su alta vida media y alta actividad frente a Gram positivos, puede ser una buena opción terapéutica.

Objetivos: conocer los usos, efectividad y eficiencia de la dalbavancina en pacientes del Hospital General Universitario de Valencia.

Métodos: se realiza un estudio descriptivo retrospectivo y un análisis de costes de los pacientes tratados con dalbavancina en el Hospital General Universitario de Valencia.

Resultados: 15 pacientes (con 17 episodios de infección) fueron incluidos, con un Charlson medio de 3,7. Se trataron 4 infecciones de piel y partes blandas, 6 infecciones osteoarticulares y 7 infecciones intravasculares, aislándose en el 70,6% de los casos un Gram positivo. La tasa de curación fue del 59%, sin efectos adversos por la dalbavancina ni exitus en relación con la infección. Se evitaron 239 días de hospitalización, lo cual supone un ahorro de 6.556,02 € por paciente.

Conclusiones: series clínicas como la actual permiten analizar el papel de la dalbavancina en la práctica médica habitual y demuestran su importante función en el ahorro de recursos económicos.

Inglés

Introduction: the treatment of Gram positive infections it's a medical challenge, in a context in which antibiotic resistances are increasing. Dalbavancin, due to its long half-life and high activity against Gram positive bacteria, could be a good therapeutic option.

Objectives: to know the uses, effectiveness and efficiency of dalbavancin in patients of the General University Hospital of Valencia.

Methods: a retrospective descriptive study and a cost analysis of patients treated with dalbavancin are carried out at the General University Hospital of Valencia.

Results: 15 patients (with 17 episodes of infection) were included, with a mean Charlson index of 3.7. Were treated 4 skin and soft tissue infections, 6 osteoarticular infections and 7 intravascular infections. A Gram positive bacteria was isolated in 70.6% of the patients. The cure rate was 59%, with no adverse effects due to dalbavancin or death in relation to infection.

239 days of hospitalization were saved with outpatient treatment, which means a saving of € 6.556,02 per patient.

Conclusions: clinical series like ours allow us to analyse the role of dalbavancin in routine medical practice and demonstrate its important function in saving economic resources.

2. PALABRAS CLAVE.

Español

Dalbavancina; efectividad; eficiencia; Hospital General Universitario de Valencia.

Inglés

Dalbavancin; effectiveness; efficiency; General University Hospital of Valencia.



3. INTRODUCCIÓN.

Las infecciones producidas por bacterias Gram positivas suponen la principal causa de infecciones de piel y partes blandas (IPPBs), infecciones osteoarticulares, endocarditis y bacteriemias.

Además, estas infecciones son la segunda causa más frecuente de infección nosocomial y, en los últimos años, está habiendo un repunte de los casos de bacterias Gram positivas resistentes a antibióticos de uso común. Dentro de estas bacterias resistentes encontramos el *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), algunas especies de enterococos (especialmente *E. faecium*) y las cepas de neumococo resistentes a quinolonas, entre otros.

En este contexto, el arsenal terapéutico clásico para estos patógenos resistentes, que incluía a los glucopéptidos como agentes principales, se ha ido ampliando con el tiempo con la daptomicina y el linezolid. Finalmente, en los últimos 10 años se han ido añadiendo nuevos fármacos a este arsenal: las nuevas tetraciclinas (tigeciclina y omadaciclina); la ceftarolina y el ceftobiprol; el tedizolid; las nuevas quinolonas (besifloxacino, delafloxacino, ozenoxacino); los lipoglucopeptidos (dalbavancina y telavancina); y el glucopéptido oritavancina ¹.

Dentro de toda esta gran variedad de fármacos la dalbavancina destaca gracias a sus peculiaridades estructurales (dispone de un radical lipófilo) así como su alta unión a proteínas. Ambas características le confieren dos propiedades muy útiles: una alta actividad frente a bacterias Gram positivas y una vida media prolongada. Esto le permite evitar tratamientos intravenosos prolongados, que tienen baja adherencia terapéutica y pueden ocasionar con frecuencia efectos adversos

No obstante, aunque el papel de la dalbavancina podría parecer prometedor, en el informe EPINE de 2.019 un 33% de las infecciones nosocomiales fueron producidas por bacterias Gram positivas, pero este fármaco fue utilizado en menos del 0,01% de los pacientes ².

En este trabajo analizaremos las características de la dalbavancina y podremos ver su efectividad y eficiencia en la práctica clínica habitual del Hospital General Universitario de Valencia. Con ello podremos conocer mejor cómo se comporta dicho fármaco en condiciones reales de actuación.

4. OBJETIVOS.

El objetivo del presente trabajo fin de máster es realizar un análisis descriptivo de los pacientes que han recibido tratamiento con dalbavancina desde su disponibilidad para su prescripción en el Hospital General Universitario de Valencia en febrero de 2.017.

Se analizarán los datos clínicos de los pacientes; los tipos de infecciones tratadas, su curso evolutivo y desenlace final (curación, recidiva, mortalidad, etc); así como el ahorro en días de hospitalización y costes que supuso el uso de la dalbavancina.

De este modo, se intentarán conocer la efectividad y eficiencia del fármaco en dicho centro hospitalario.



5. HIPÓTESIS.

La dalbavancina es un lipoglucopeptido usado para el tratamiento de infecciones por Gram positivos que, dadas sus características farmacocinéticas, puede administrarse de manera ambulatoria, acortando así la estancia hospitalaria.

Nuestra hipótesis se basa en que los estudios de series clínicas como la nuestra permiten analizar el papel de la dalbavancina en la práctica médica habitual, pudiendo ver cómo funciona en situaciones clínicas reales, con pacientes más complejos y en condiciones no tan controladas como las de los ensayos clínicos. Además, queremos demostrar el importante papel que desempeña este fármaco en el ahorro de días de hospitalización y gasto médico.



6. ESTADO DE LA CUESTIÓN.

La dalbavancina es un lipogluco péptido semisintético con buena actividad frente a bacterias Gram positivas. Deriva de un antibiótico (A-40926) producido por el actinomiceto *Nonomuria spp* y tiene una estructura similar a la teicoplanina.

Actúa inhibiendo la formación de la pared bacteriana por alteración de sus peptidoglicanos, uniéndose al extremo terminal D-alanil-D-alanina y, además, incorpora un radical lipofílico en su estructura. Así, interfiere con la acción de las transpeptidasas y transglucosilasas (responsables de catalizar el entrecruzamiento del peptidoglicano), evita su polimerización y destruye la pared celular bacteriana ^{1,3-4}.

Espectro de actividad

Su espectro de actividad incluye los siguientes microorganismos Gram positivos: *S. pneumoniae*; *S. pyogenes*; *S. agalactiae* y *S. dysgalactiae*; el grupo *S. anginosus* (incluyendo *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*); los *Staphylococcus spp*, incluidos los resistentes a meticilina (no los Van A), con sensibilidad intermedia a vancomicina y los estafilococos coagulasa negativos (ECN); y los enterococos (incluidos los Van C y algunos Van B, no Van A) ^{1,5-7}. Su espectro también incluye cocos y bacilos anaerobios Gram positivos (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Finnegoldia magna* y *Anaerococcus prevotii*, entre otros), así como *Listeria monocytogenes* y *Bacillus anthracis* ⁴.

Según el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), una cepa (en el caso de *S. aureus*, *S. viridians* y *S. beta-hemolíticos*) es sensible a dalbavancina si la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) es $\leq 0,125$ mg/dl y resistente si es $> 0,125$ mg/dl ⁸. De hecho, la dalbavancina presenta una alta actividad frente a estas bacterias: presenta unas CMIs in vitro para estafilococos y estreptococos menores que la daptomicina y los gluco péptidos más viejos (en el caso del *S. aureus*, por ejemplo, la CMI de la dalbavancina es 4-8 veces menor que la daptomicina y hasta 16 veces menor que la de la vancomicina) ⁴.

En varios estudios que han analizado la sensibilidad in vitro de la dalbavancina con aislados procedentes de diversas muestras biológicas, más del 99% de las cepas de SARM eran sensibles a dalbavancina ⁹⁻¹¹. Además, su actividad se mantiene frente al *S. aureus*

con sensibilidad disminuida a daptomicina y vancomicina, así como los resistentes a linezolid. Incluso en cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA) o con heterorresistencia a la vancomicina (hVISA) la dalbavancina mantiene una potencia 4-8 veces superior a la de la vancomicina ⁴.

En un estudio que analizó casi 60.000 muestras de *S. aureus*, se determinó la sensibilidad in vitro de la dalbavancina en muestras con susceptibilidad reducida a vancomicina, daptomicina, telavancina, teicoplanina y linezolid. La dalbavancina fue sensible entre el 90,4% (en el caso de los aislados resistentes a teicoplanina) y el 100% (en el caso del linezolid) de los aislados ¹². En otro trabajo similar con más de 27.000 muestras fue sensible para todos los aislados de *S. aureus* y también fue el agente más potente frente a ECN, *S. pneumoniae* y *S. viridans* ¹³.

Por otra parte, cabe decir que las resistencias a otros agentes (cloxacilina, quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, etc) no influyen en la sensibilidad a la dalbavancina y tampoco tiene antagonismo con otros agentes antibióticos ¹⁴.

De hecho, puede tener acción sinérgica con algunos betalactámicos. En el estudio de Xhemali et al se analizó la eficacia de la dalbavancina frente aislados de *S. aureus* resistentes a vancomicina, linezolid y daptomicina cuando se combinaba con otros betalactámicos. Sus CMIs se redujeron de manera significativa con la acción sinérgica de éstos (cefalosporinas y ertapenem) con la dalbavancina ¹⁵.

No obstante, también se han descrito resistencias a la dalbavancina (aunque inferiores al 1% de los aislados). Existen en la literatura algunos casos que lo ejemplifican:

- Un paciente tratado con vancomicina y una única dosis de dalbavancina en el contexto de una infección de catéter por SARM. Se observaron mutaciones en varios genes (ompR, llm, mgtE, y yvqF, siendo el último el más relacionado con resistencia a glucopéptidos) ¹⁶.
- Una mujer embarazada con una endocarditis por SARM con selección de una cepa resistente a dalvavancina tras 4 semanas de tratamiento, en probable relación con concentraciones subinhibidoras por la farmacocinética alterada en el embarazo ¹⁷.
- Un paciente con tratamiento a largo plazo con dalbavancina por infección del cable de marcapasos que desarrolló variantes de colonia pequeña de *S. aureus* resistentes a teicoplanina y dalbavancina y sensibles a vancomicina y daptomicina. En este caso los genes causantes fueron el pbp2 y el dominio DHH del gen GdpP ¹⁸.

Propiedades farmacocinéticas

La dalbavancina tiene una estructura grande, por lo que no se absorbe por vía oral y se debe administrar de manera intravenosa. Tiene un volumen de distribución de unos 14L (20% del líquido corporal) y difunde bien en varios tejidos: piel, tejido óseo y líquido sinovial.

En dichas localizaciones mantiene concentraciones superiores a las CMIs de los principales patógenos Gram positivos, incluso 14 días después de su administración, por lo que su administración bisemanal ofrece una buena cobertura. En cambio, su penetración en el sistema nervioso central es escasa ¹⁹⁻²¹.

La dalbavancina también tiene buena penetración en biofilms de *S. epidermidis* y *S. aureus* (incluido SARM), siendo superior a la vancomicina. De hecho, a los 7 días de la administración de la dalbavancina, ésta mantiene en hueso y líquido sinovial concentraciones superiores a las microbicidas del biofilm para dichos organismos ²²⁻²³.

Además, la dalbavancina presenta una elevada unión proteica (mayor del 90%) que es reversible e independiente de su concentración plasmática, lo cual (junto a su radical lipofílico) le confiere una alta vida media (en torno a unas 340h) ²¹.

Tiene una farmacocinética lineal, con escasa variabilidad intra e interindividual y con un metabolismo que no se ve influenciado por la edad (no se debe ajustar en ancianos), sexo, etnia, medicaciones o inductores o inhibidores de la p450. Se elimina de manera mixta: a través de metabolismo no microsomal con formación de metabolitos menos activos (un derivado hidroxilado y otro con eliminación de un radical acilo) y a través del riñón por filtrado glomerular (excretándose un 33% sin alteraciones). Su aclaramiento plasmático es de 0,0015-0,0228 l/h y el renal de 0,0138 l/h. También tiene un 20% de excreción fecal. No se excreta en la hemodiálisis ^{21, 24-27}.

En cuanto a la farmacocinética de la dalbavancina en niños, diversos estudios la han analizado.

En un estudio en fase I en pacientes entre 12 y 17 años se administraron 1.000 mg si el peso era > 60 kg y 15 mg/kg si el peso era < 60kg. Se observó que la vida media del fármaco en adolescentes era ligeramente menor a la de los adultos (9 días, frente a los 15 días de los adultos) ²⁸.

Otro ensayo en fase 1 analizó la farmacocinética en niños entre 3 meses y 11 años. Para alcanzar la misma concentración plasmática que un régimen de dos dosis en adultos, se necesitaban: en niños de 3 meses a 6 años 15 mg/kg (1.000 mg máximo) el día 1 y 7,5 mg/kg (500 mg máximo) el día 8; y entre los 6 y 18 años 12 mg/kg (1.000 mg máximo) el día 1 y 6 mg/kg (500 mg máximo) el día 8. Si se quisiera tratar con un esquema equivalente al de la dosis única del adulto se debería administrar: en niños entre 3 meses a 6 años 22,5 mg/kg (1.500 mg máximo) y entre los 6 y 18 años 18 mg/kg (1.500 mg máximo) ²⁹.

Está pendiente de publicar otro ensayo clínico en fase I en niños entre 0-3 años para analizar el perfil farmacocinético y la seguridad de la dosis única de dalbavancina ³⁰.

Posología ^{5, 21}

La dalbavancina se suele administrar en perfusión durante 30 min y la dosis inicial suele ser de 1.000 mg seguida de 500 mg semanales o en dosis única de 1.500 mg. Si se quieren administrar más dosis se podrán añadir 500 mg semanales o 1.000/1.500 mg cada dos semanas.

En caso de insuficiencia renal con filtrado glomerular < 30 ml/min la dosis inicial es de 750 mg y 375 mg una semana más tarde o 1.000 mg en el caso de la dosis única. La hemodiálisis y la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) no requieren ajuste posológico, en cambio en la insuficiencia hepática moderada y grave (Child-Pugh B y C) se recomienda precaución en su uso.

En caso de hipoalbuminemia podría aumentarse su aclaramiento renal y podría ser necesario aumentar la dosis.

En cuanto a la posología en niños ver apartado anterior (farmacocinética pediátrica).

Efectos adversos y seguridad ^{1, 5, 29}

La mayoría de estudios con dalbavancina han demostrado la aparición de efectos adversos gastrointestinales leves (náuseas, vómitos y diarrea), un síndrome similar al del “hombre rojo” de los glucopéptidos (eritema en hemicuerpo superior en relación a infusiones rápidas), prurito, cefalea, candidiasis oral, infección por *C. Difficile* y fiebre.

En algunos casos, los efectos adversos más graves han sido: leucopenia; hepatitis, que habitualmente suele remitir tras el cese del tratamiento; o reacciones alérgicas anafilácticas por reacción cruzada con otros glucopéptidos.

En niños los efectos adversos más descritos son los gastrointestinales, la elevación asintomática de enzimas hepáticas y las alteraciones dérmicas autolimitadas.

En el embarazo se considera un fármaco de categoría C, puesto que se han demostrado efectos fetales tóxicos en animales. Se desconoce su excreción en leche materna.

Usos e indicaciones

La alta vida media de la dalbavancina permite su administración parenteral ambulatoria, favoreciendo una alta hospitalaria precoz sin que sea necesario un acceso vascular mantenido. Esto repercute en un menor coste sanitario ¹⁴.

Por tanto, es un buen fármaco para la consolidación de infecciones agudas y de aquellas que requieren tratamientos prolongados, puesto que ha demostrado seguridad en tratamientos de hasta 8 semanas. Además, es un buen agente profiláctico en infecciones recurrentes por Gram positivos.

Puede ser especialmente útil en pacientes frágiles en los que se quieren evitar ingresos prolongados, así como pacientes en los que el cumplimiento del tratamiento podría ser inadecuado: pacientes sin-techo o sin apoyo domiciliario, con comorbilidades psiquiátricas, adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), alcohólicos, etc. Además, estos pacientes son los que tienen mayor riesgo de efectos adversos, problemas relacionados con las vías permanentes y tasas de reingresos ³¹⁻³².

También se considera un fármaco de elección en aquellos pacientes que presentan alergia o intolerancia a vancomicina, daptomicina, ceftarolina o linezolid o interacciones o toxicidad por éstos ^{9, 32}.

La dalbavancina está aprobada para infecciones de piel y partes blandas en adultos (tanto la dosis única como la doble). El resto de indicaciones son potenciales pero no aprobadas y están basadas en diversos estudios de vida real: endocarditis, bacteriemias, osteomielitis, artritis séptica, infecciones de prótesis articular, neumonías e infecciones intraabdominales ^{9, 31}.

Infecciones de piel y partes blandas. Las IPPBs están producidas mayoritariamente por bacterias Gram positivas, produciendo el *S. aureus* hasta el 50% de los casos y teniendo el SARM cada vez una importancia mayor.

Esta indicación de la dalbavancina se aprobó por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2.014 y por la EMA (*European Medicines Agency*) en 2.015 ²⁶.

En 2.001-2.002 se realizó el primer estudio en fase II (Selzer et al) con 60 pacientes en el que se comparaba la dalbavancina con la terapia estándar de tratamiento de las IPPBs (una cefalosporina, piperacilina-tazobactam, clindamicina o vancomicina). Las dosis de dalbavancina utilizadas fueron 1.100 mg en dosis única o 1.000 mg iniciales seguidos de 500 mg una semana después. Con la dosis doble de dalbavancina el 94% de los pacientes presentaron curación clínica y el 65% de los que recibieron la dosis única, frente al 76% de los pacientes que recibieron el tratamiento habitual. No se observaron efectos adversos significativos ³³.

Posteriormente, en 2.003-2.004 se realizó un ensayo clínico de no inferioridad en fase III (Jauregui et al) que comparaba la efectividad de la dalbavancina (dosis doble 1.000-500 mg, n=571) con el linezolid (600 mg/12h, n=283) en IPPBs causadas por Gram positivos. Ambos grupos tuvieron una tasa de curación superior al 90%, con una tasa de eventos adversos superior en el grupo del linezolid (32% frente al 25%) ³⁴.

Entre 2.011-2.012 se realizaron los estudios DISCOVER-1 y 2 (Boucher et al) que comparaban la dalbavancina (dosis doble 1.000-500 mg, n=659) en IPPBs y la vancomicina (al menos 3 días, n=653) seguida de tratamiento oral con linezolid (hasta completar 10-14 días). Ambos eran estudios en fase III y demostraron la no inferioridad de la dalbavancina, con un 79,7% de respuesta clínica precoz a las 48h (frente al 79,8% de la vancomicina-linezolid). En las infecciones por *S. aureus* (incluido SARM) la respuesta clínica precoz también fue similar: 90,6% en el primer grupo y 93,8% en el segundo ³⁵.

Finalmente, entre 2.014 y 2.015 se hizo un ensayo clínico de no inferioridad que comparaba la eficacia de la dosis única de 1.500 mg de dalbavancina (n=349) frente al régimen de 2 dosis (n=349) para el tratamiento de las IPPBs. La eficacia clínica a las 48h de la dosis única fue no inferior al régimen de 2 dosis (81,4% frente al 84,2%), manteniéndose la eficacia a los 28 días (84,5% frente al 85,1%), con un perfil de seguridad similar y una mejoría de la adherencia ³⁶.

En cuanto al uso de la dalbavancina en estas infecciones en pacientes ADVP se analizó su utilidad en el estudio de González et al en 2.014-2.015. Un 30,4% de los casi 700 pacientes incluidos lo eran y fueron aleatorizados a recibir la dosis doble de dalbavancina o la única. No hubo diferencias en cuanto a resultado clínico a las 48h, 14 días ni 28 días entre los pacientes ADVP o no ADVP ni entre los dos tipos de posologías. Los porcentajes de curación superaron en todos los casos el 90% (incluido SARM). Por tanto, la dalbavancina también puede considerarse un buen tratamiento de las IPPBs en pacientes

ADVP, especialmente la dosis única que asegura un buen cumplimiento. De hecho, la tasa de abandono de los pacientes ADVP en el estudio fue mayor: 10% frente al 4% de los no ADVP ³⁷.

Respecto al tratamiento en población pediátrica, se está realizando un ensayo clínico en fase III que incluye niños entre 0 y 17 años (n=212), comparando la dalbavancina (en dosis única o doble) con la vancomicina y oxacilina y analizando sus efectos adversos (otológicos e infección por clostridioides) y la respuesta clínica ³⁸.

Sepsis asociada a catéter y endocarditis. Las bacterias Gram positivas (especialmente *S. aureus* y los ECN) son su principal causa y, por tanto, la dalbavancina puede ser una terapia útil.

Dicha indicación potencial se estableció en 2.005, cuando se realizó un ensayo clínico en fase II multicéntrico (Raad et al) que comparaba la dalbavancina (dosis doble 1.000-500 mg, n=33) con la vancomicina (n=34) en bacteriemias por Gram positivos (ECN, *E. faecalis* y *S. aureus*, incluido SARM) durante 14 días. Los pacientes que recibieron dalbavancina tuvieron una mayor tasa de curación clínica (87% frente al 50%) y resolución microbiológica (95,7% frente al 78,6%). Los efectos adversos fueron leves y similares en ambos grupos ³⁹.

En la cohorte DALBACEN se analizó la efectividad de la dalbavancina como terapia de consolidación tanto de bacteriemias como de endocarditis producidas por Gram positivos. Se incluyeron 83 pacientes que recibieron, al menos, 1 dosis de dalbavancina y se analizó su respuesta clínica durante la hospitalización, a los 3 meses y al año. De las bacteriemias (49 pacientes) un 100% tuvieron curación clínica; y de las endocarditis (34 pacientes) un 96,7%. La estancia hospitalaria se redujo una mediana de 14 días en ambos casos, con un ahorro medio de 6.400 € por paciente en las bacteriemias y 6.900 € en las endocarditis. Por tanto, la dalbavancina podría ser una alternativa efectiva y costo-eficiente para el tratamiento de las bacteriemias y endocarditis ya estabilizadas ²⁴.

Otro estudio (Tobudic et al) amplió esta evidencia, al analizar el uso de dalbavancina en 27 pacientes con endocarditis (16 nativas, 6 protésicas y 5 relacionadas con dispositivos cardíacos) producidas por Gram positivos. Un 92,6% de los pacientes (100% de los tratados únicamente con dalbavancina) se curaron y 16 requirieron cirugía. Se usó tanto la terapia semanal (33%, dosis doble 1.000-500 mg) como bisemanal (66%, dosis de carga de 1500mg, seguida de 1000mg cada 2 semanas), sin diferencias entre ellas. No aparecieron efectos adversos de interés ⁴⁰.

Finalmente, en un estudio se comparó el crecimiento in vitro de biofilms de SARM y *S. epidermidis* resistente a meticilina (SERM) cuando fueron expuestos a dalbavancina y vancomicina, tanto solos como en combinación con heparina. La combinación de dalbavancina con heparina produjo una reducción significativa de la actividad metabólica en SARM frente a la vancomicina (90% frente al 35%). Esto podría servir como base de una posible indicación de la dalbavancina combinada con heparina durante 7 días de *catheter lock* como terapia de conservación de catéteres tunelizados ⁴¹.

Osteomielitis y artritis séptica. Las bacterias Gram positivas (especialmente *S. aureus*) son su principal causa y suelen requerir un tratamiento prolongado, por lo que la dalbavancina puede ser también una opción de tratamiento.

Un estudio multicéntrico y retrospectivo (Almangour et al) en 2.015-2.018 analizó los resultados de 31 pacientes con osteomielitis por Gram positivos que recibieron tratamiento con dalbavancina (al menos una dosis, siendo en el 84% de los casos una terapia de continuación). El 90% de los pacientes presentaron curación clínica incluso 3 meses después de la finalización del estudio, sin efectos adversos destacables. Se ahorraron unos 25.000 dólares por paciente ⁴².

En otro estudio realizado en 2.015-2.017 (Tobudic et al) se incluyeron 72 pacientes tratados con, al menos, una dosis de dalbavancina, con un seguimiento de 6 meses. De éstos, 42 tenían una infección osteoarticular y la tasa de curación fue del 64% (50% en las espondilodiscitis, 65% en las osteomielitis, 75% en las infecciones protésicas y 100% en las artritis sépticas). En el 54% de los casos la dalbavancina se usó como terapia de rescate. De los pacientes que no mejoraron con la terapia con dalbavancina, un 87% no mejoró tampoco con otros antibióticos, especialmente por un mal control del foco. Se usaron dos pautas no habituales: una con 1.500 mg iniciales y 1.000 mg cada 2 semanas (alcanzando la CMI de los patógenos habituales) y otra de 1.500 mg el día 1 y 8 con repetición, en algunos casos, 7 semanas después (recomendándose ésta si el tratamiento era superior a las 6 semanas) ⁴³.

Un estudio posterior (Morata et al) en 2.016-2.017 analizó el tratamiento con dalbavancina de 64 pacientes con infección osteoarticular por Gram positivos. En infecciones protésicas cuando se mantuvo la prótesis la efectividad fue del 65% y en los que se retiró del 76,2%. En pacientes sin prótesis la curación fue del 73,7%. Incluso cuando fue usada como terapia de rescate el porcentaje de éxito fue > 50% ⁴⁴.

Otro ensayo clínico realizado por Rappo et al en 2.016-2.017 analizó el papel de la dalbavancina (n=67) en el tratamiento del primer episodio de osteomielitis frente a la antibioterapia habitual (n=8) durante 4-6 semanas. La dalbavancina se usó a dosis de 1.500 mg en 2 dosis separadas por 1 semana con curación en el 97% de las ocasiones en el día 42 y en el 96% un año después, frente el 88% de los pacientes que recibieron la antibioterapia habitual. Todos recibieron desbridamiento basal ⁴⁵. La dosificación utilizada en este estudio demostró mantener una concentración en hueso durante 8 semanas mayor a 0.12 microg/mL (superior a la CMI del *S. aureus*) ²⁰.

Posteriormente, en un estudio realizado en España en 2.016-2.018 (Buzón Martín et al) con 16 pacientes con infección protésica (50% cadera y 50% rodilla) se utilizó la dalbavancina sola (68,7%) o en combinación. La tasa de curación fue del 75%, requiriendo cirugía un 88% de los pacientes. En el 56% se utilizó una estrategia de baja dosis: 1.000 mg iniciales, seguidos de 500 mg a los 8 días y luego 500 mg cada 2 semanas durante 2 meses en prótesis de cadera y 3 meses en la de rodilla; fue exitosa en el 66,6% de estos pacientes. Se ahorraron unos 16.500 dólares por paciente ⁴⁶.

Finalmente, cabe decir que para esta indicación encontramos actualmente dos ensayos clínicos activos: uno en fase II con 80 adultos con osteomielitis y tratamiento con dalbavancina en pauta de 1.500 mg en 2 dosis separadas por 2 semanas; y otro en fase IV con 50 pacientes con infección osteoarticular con la misma pauta pero en 2-4 administraciones. En ambos casos utilizan como brazo control los fármacos de uso habitual ⁴⁷⁻⁴⁸.

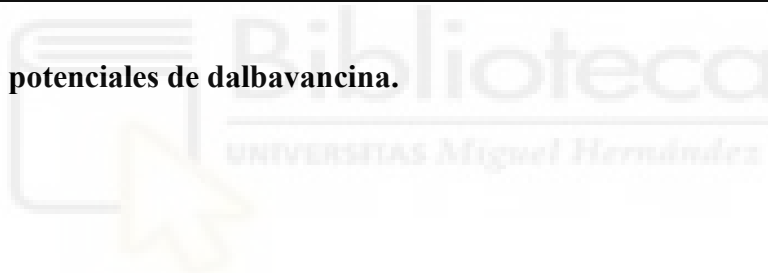
Cabe decir que se podría plantear el uso de la dalbavancina como tratamiento de otros cuadros infecciosos: infección en el pie diabético y consolidación del tratamiento de la neumonía neumocócica bacteriémica (en ambos casos como alternativa al tratamiento oral) ⁴⁹⁻⁵⁰.

Incluso podría considerarse su uso como profilaxis de los siguientes procesos: celulitis recurrentes por úlceras crónicas o estasis venosa/linfática; infecciones enterocócicas recurrentes (especialmente infecciones urinarias); e implantes vasculares con riesgo de bacteriemia estafilocócica ⁵¹⁻³.

A continuación presentamos un resumen de los usos potenciales de la dalbavancina:

Tratamiento	Profilaxis
Infecciones de piel y partes blandas	Celulitis recurrente
Infecciones intravasculares: <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemias • Infecciones de dispositivo intravascular • Endocarditis infecciosa 	Infecciones enterocócicas recurrentes
Infecciones osteoarticulares: <ul style="list-style-type: none"> • Osteomielitis / Espondilodiscitis • Artritis séptica • Infecciones protésicas 	Implantes vasculares con riesgo de bacteriemia estafilocócica
Infección del pie diabético	
Consolidación del tratamiento de la neumonía neumocócica bacteriémica	

Tabla 1. Usos potenciales de dalbavancina.



7. METODOLOGÍA.

Diseño

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que se realiza la revisión de las historias clínicas electrónicas de los pacientes tratados con dalbavancina en el Hospital General Universitario de Valencia.

Sujetos

- **Criterios de inclusión:** se incluyen aquellos pacientes que han recibido tratamiento con dalbavancina en el Hospital General de Valencia desde su inclusión en el formulario de dicho centro (febrero de 2.017) hasta marzo de 2.020 y de los que, además, se dispongan datos clínicos pasados 6 meses (excepto caso de exitus).
- **Criterios de exclusión:** se excluyen aquellos pacientes de los que no se dispongan datos clínicos pasados los 6 meses de la administración de la dalbavancina.
- **Número:** en total 15 pacientes cumplen los criterios de inclusión (2 pacientes reciben en 2 ocasiones dalbavancina con indicaciones distintas) y 0 los de exclusión.

VARIABLES A ESTUDIO

- **Variables clínicas:** datos demográficos de los pacientes (edad y sexo), comorbilidades (factores de riesgo cardiovascular, consumo de tóxicos, enfermedades por aparatos, inmunodepresión, índice de Charlson) y tipo de infección.
- **Variables microbiológicas:** especie de microorganismo aislado y si presenta algún tipo de resistencia antibiótica.
- **Variables de tratamiento:** motivo del cambio de tratamiento (si antibiótico previo), esquema, duración y coste del tratamiento con dalbavancina y si ha recibido tratamiento concomitante con otro antibiótico.
- **Variables de resultado:** se realiza un análisis de costes (analizando el ahorro de días de hospitalización, respecto al número de días que habría estado hospitalizado el paciente con una terapia antibiótica estándar) y se valoran los efectos adversos del tratamiento con dalbavancina, las recidivas y la tasa de curación tras 6 meses de tratamiento y la mortalidad relacionada con la infección.

Recogida de variables

Los datos de los pacientes proceden de la base de datos del Servicio de Farmacología del Hospital General de Valencia y las variables se han recogido de la historia clínica electrónica de estos pacientes.

Análisis de datos y plan de trabajo

Una vez recogidas todas las variables arriba indicadas se realiza un análisis descriptivo de las mismas, obteniéndose valores de frecuencia. También se realiza un análisis de costes para valorar tanto los días de hospitalización como los euros por paciente ahorrados con la terapia con dalbavancina. Se considera el coste de cada dosis de dalbavancina de 500 mg de 447,33 € (coste según nuestro servicio de Farmacia), el de la administración ambulatoria (material y personal) de 150€ y el de cada día de hospitalización evitado en planta médica de 573,18 €⁵⁴⁻⁵.

Dificultades y limitaciones

La limitación principal de nuestra serie es el escaso número de pacientes de los que disponemos, pues se ha utilizado la dalbavancina sólo en 15 pacientes del Hospital General de Valencia. Otra limitación es que los datos recogidos son retrospectivos.

Aspectos éticos a tener en cuenta

El presente estudio no presenta aspectos éticos a tener en cuenta, pues no se realiza una intervención sobre los sujetos. Se ha solicitado la clasificación del estudio por parte de la Agencia Española del Medicamento y su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles

Los resultados obtenidos pueden ser útiles para analizar la efectividad de la dalbavancina en la práctica clínica habitual de nuestro hospital, así como conocer el ahorro económico y de estancia hospitalaria que puede suponer su utilización. Con dichos datos se puede fomentar el uso de este fármaco, el cual es poco conocido y utilizado en el ámbito hospitalario del Hospital General Universitario de Valencia y del Sistema Nacional de Salud.

Presupuesto

No se ha necesitado un presupuesto para la realización del presente estudio.

8. RESULTADOS.

Desde la introducción de la dalbavancina en el formulario del Hospital General Universitario de Valencia en febrero de 2.017, 15 pacientes han recibido tratamiento con este fármaco.

Las características epidemiológicas y comorbilidades de los pacientes quedan recogidas en la siguiente tabla.

Variable	n (%)
Mediana de edad, en años (rango)	66 (42-92)
Sexo	
-Hombre	13 (86,7)
-Mujer	2 (13,3)
Tóxicos	
-Tabaco	5 (33,3)
-Alcohol	1 (6,7)
-ADVP/Opiáceos	2 (13,3)
Comorbilidades	
-Diabetes Mellitus	3 (20)
-Hipertensión arterial	8 (53,3)
-Dislipemia	6 (40)
-Cardiopatía	3 (20)
-Enfermedad Renal Crónica	3 (20)
-Ictus	1 (6,7)
-Cirrosis	4 (26,7)
-Neoplasia	3 (20)
-Inmunodepresión	3 (20)
-Demencia	2 (13,3)
-Índice de Charlson (rango)	3,7 (0-8)

Tabla 2. Características epidemiológicas y comorbilidades de los pacientes tratados con dalbavancina (n = 15).

Las características de las infecciones tratadas en nuestra serie las encontramos recogidas en la tabla 3 (cabe destacar que dos pacientes recibieron 2 tratamientos para 2 infecciones distintas): los tipos de infección, los aislamientos, los esquemas terapéuticos, la medicación concomitante, los motivos de administración de la dalbavancina y los resultados clínicos y económicos.

En cuanto a los últimos, la dalbavancina evitó 239 días de estancia hospitalaria en nuestros 15 pacientes (15,9 días por paciente), lo cual supone un ahorro total de 136.990,02 €. Tras restar el coste de la terapia y su administración, esto supone un ahorro de 98.340,27 € (6.556,02 € por paciente).

Variable	n (%)
Tipo de infección	
-IPPBs	4 (23,5)
-Osteoarticular	6 (35,3)
•Prótesis	3 (17,6)
•Osteomielitis	1 (5,9)
•Espondilodiscitis	2 (11,7)
-Intravascular	7 (41,2)
•Endocarditis	2 (11,7)
•Infección de dispositivo	3 (17,6)
•Bacteriemia	2 (11,7)
Aislamientos	
-SASM (<i>S. aureus</i> sensible a meticilina)	2 (11,7)
-SARM (<i>S. aureus</i> resistente a meticilina)	3 (17,6)
- <i>S. epidermidis</i>	4 (23,5)
- <i>E. faecalis</i>	1 (5,9)
-Múltiple (GP y GN)	2 (11,7)
-Sin aislamiento	5 (29,4)
Esquemas	
-500 mg 14d	1 (5,9)
-500 mg 35d	1 (5,9)
-1.000 mg	1 (5,9)
-1.000 mg + 500 mg 7d	4 (23,5)
-1.000 mg + 500 mg 14d	1 (5,9)
-1.000 mg + 500 mg 21d	1 (5,9)
-1.000 mg + 500 mg 35d	1 (5,9)
-1.000 mg + 500 mg 28d / 1.000 mg + 500 mg 14d	1 (5,9)
-1.000 mg + 500 mg 28d / 1.000 mg + 500 mg 35d	1 (5,9)
-1.500 mg	5 (29,4)
Tratamiento antibiótico concomitante	
-Sí	5 (29,4)
-No	12 (70,6)
Motivo de administración	
-Tratamiento primario	2 (11,7)
-Fracaso de tratamiento previo	7 (41,1)
-Alta hospitalaria	4 (23,5)
-Efectos adversos	2 (11,7)
-Mal cumplimiento terapéutico	2 (11,7)
Resultados clínicos	
-Efectos adversos	0
-Curación	10 (58,9)
-Recidiva/No curación/Exitus otro motivo	7 (41,1)
-Exitus relacionados con la infección	0
Resultados económicos	
-Coste dalbavancina (75 dosis + 34 administ.)*	38.649,75 €
-Coste hospitalización ahorrado (239 días)**	136.990,02 €
-Días de hospitalización ahorrados por paciente	15,9 días
-Ahorro total	98.340,27 €
-Ahorro por paciente	6.556,02 €

*Coste por dosis (500mg): 447,33 €; coste por administración ambulatoria (material y personal): 150€⁵⁴.

**Coste de 573,18 € por día de hospitalización en planta médica⁵⁵.

Tabla 3. Características de las infecciones tratadas con dalbavancina (n=17).

Finalmente, en la siguiente tabla podemos encontrar los datos concretos de las 17 infecciones en nuestros 15 pacientes tratados con dalbavancina.

	Edad	Infección	Patógeno	Indicación dalbavancina	Dosis	ATB concomitante	Resultado	Ahorro
1	65	Prótesis cadera	SARM	Fracaso previo	1.000 mg + 500 mg 7d	Cotrimoxazol	Recidiva	2.729,63 €
2	75	Celulitis pie	SARM	Fracaso previo	1.500 mg	-	Exitus (neumonía)	2.879,63 €
3	92	Osteomielitis sacra	<i>P. mirabilis</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. epidermidis</i>	Ef. adversos (linezolid)	1.000 mg + 500 mg 7d	Meropenem	Exitus (neumonía)	2.879,63 €
4	58	Endocarditis protésica aórtica	-	Alta hospital	1.000 mg + 500 mg 35d	Ciprofloxacino	Curación	14.398,66 €
5	78	Prótesis endovascular aórtica	<i>E. faecalis</i>	Alta hospital	1.000 mg + 500 mg 28d /1.000 mg + 500 mg 14d	-	Exitus (desconocido)	21.605,83 €
6	66	Celulitis pierna	-	Fracaso previo	1.000 mg + 500mg 14d	-	No curación	5.759,26 €
7	74	Bacteriemia sin foco	SARM	Alta hospital	500 mg 14d	-	Curación	2.729,63 €
8	68	Infección de vía central	<i>S. epidermidis</i>	Tratamiento primario	1.500 mg	-	Curación	2.014,02 €
9	46	Endocarditis tricúspide	SASM	Fracaso previo	1500 mg	-	Curación	0 €
10	88	Prótesis cadera	-	Fracaso previo	1.000 mg + 500 mg 28d /1.000 mg + 500 mg 35d	Cotrimoxazol	No curación	25.916,68 €
11	62	Espondilodiscitis L1-2	<i>S. epidermidis</i>	Ef. adversos (linezolid)	1.000 mg + 500 mg 21d	-	Curación	5.609,26 €
12	42	Celulitis pierna	-	Mal cumplimiento	1.000 mg	-	Curación	2.879,15 €
13	44	-Bacteriemia sin foco	- <i>S. epidermidis</i>	-Alta hospital	-1.500 mg	-	-Curación	-3.029,63 €
		-Infección de vía central	- <i>S. hemolytic.</i> + <i>E. cloacae</i>	-Fracaso previo	-500 mg 35d	-Ceft-tazob. + Amikacina	-Curación	-0 €
14	42	Espondilodiscitis T6	SASM	Mal cumplimiento	1.000 mg + 500 mg 7d	-	-Curación	0 €
15	84	-Prótesis rodilla	- <i>S. epidermidis</i>	-Fracaso previo	-1.000 mg + 500 mg 7d	-	-No curación	-0€
		-Celulitis pierna	-	-Tratamiento primario	-1.500 mg	-	-Curación	-5.909,26 €

Tabla 4. Características individuales de los pacientes tratados con dalbavancina.

9. DISCUSIÓN.

En nuestra serie de 15 pacientes podemos observar que la dalbavancina se ha utilizado fundamentalmente en pacientes varones (86,7%) con una mediana de edad de 66 años. Entre el consumo de tóxicos destacan el tabaquismo (33,3%), así como el caso de un paciente ADVP con endocarditis tricúspide. Las comorbilidades más destacables de nuestros pacientes son la hipertensión arterial (53,3%), la dislipemia (40%) y la cirrosis (26,7%), apareciendo el resto de comorbilidades en porcentajes del 20% o menores (diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad renal crónica, neoplasias, inmunodepresión y demencia). Es de destacar un índice de Charlson medio de 3,7 (rango 0-8), lo cual implica una supervivencia media de nuestros pacientes del 54-77% a los 10 años. Por tanto, el fármaco se ha utilizado en pacientes con una comorbilidad alta, mayor, por ejemplo, a la de otros estudios de vida real como el de Bouza et al (Charlson medio de 3, con rango entre 1-5) ⁵⁴ o la cohorte DALBACEN (Charlson medio de 2, con rango entre 1-4) ²⁴.

Si tenemos en cuenta los usos de la dalbavancina, en 4 pacientes se ha utilizado en su indicación aprobada: infecciones de piel y partes blandas. En el resto de los pacientes se ha utilizado en sus usos potenciales no aprobados: 6 infecciones osteoarticulares (3 casos de infecciones de prótesis osteoarticulares, 1 osteomielitis y 2 espondilodiscitis) y 7 infecciones intravasculares (2 endocarditis, 3 infecciones asociadas a dispositivos y 2 bacteriemias). En 2 pacientes (pacientes 13 y 15 de la Tabla 4) se usó la dalbavancina en 2 ocasiones como tratamiento de 2 infecciones distintas.

En cuanto a los aislamientos, predominaron las infecciones por *S. aureus* (29,3%, 2 SASM y 3 SARM) y *S. epidermidis* (23,5%). También se aisló un *E. faecalis* y en un caso de osteomielitis sacra y otro de bacteriemia procedente de una vía central los aislamientos fueron múltiples (siendo los Gram positivos aislados *E. faecalis* y *S. epidermidis* en el primer caso y *S. hemolyticus* en el segundo). En 5 pacientes (29,4%) no se obtuvo aislamiento microbiológico, siendo el tratamiento empírico.

Los esquemas más habitualmente utilizados fueron los incluidos en ficha técnica: 1.000 mg iniciales y 500 mg a los 7 días en 4 ocasiones y la dosis única de 1.500 mg en 5 ocasiones (en una celulitis 1.000 mg en dosis única). En 5 pacientes la primera posología se alargó con dosis semanales de 500 mg para asegurar la mejor cobertura y tratamiento

(en 2 casos por ser infecciones intravasculares, en dos más por mal control del foco y en otra por ser una celulitis de evolución tórpida). Finalmente, cabe decir que en dos pacientes se utilizaron dosis de 500 mg únicamente, por tratarse ambos de tratamientos de continuación y, además, en un caso por enfermedad renal del paciente. En 5 pacientes se utilizó medicación concomitante: 2 se acompañaron de cotrimoxazol en infecciones protésicas, 2 por ser infecciones múltiples y en otro caso por no tener aislamientos microbiológicos.

Respecto al motivo de administración de la dalbavancina, sólo en 2 casos (11,7%, una celulitis y una infección de vía central por *S. epidermidis*) se administró como tratamiento primario. En 4 casos se administró debido al alta hospitalaria, en 2 casos por efectos adversos al linezolid (anemia), en 2 casos por probable mal cumplimiento del paciente y en 7 ocasiones (41,2%) por fracaso del tratamiento previo. Por tanto, vemos como su uso como fármaco primario escasea en nuestra serie, siendo en general utilizado como fármaco de rescate.

En cuanto a los resultados clínicos, un 59% de los pacientes mantuvieron una respuesta completa al tratamiento tras 6 meses de la administración de la dalbavancina. Si comparamos dichos datos con otras publicaciones de vida real, la tasa de curación es menor. En un estudio observacional realizado en hospitales españoles en 2.016-2.017, se analizaron datos de 69 pacientes con IPPBs, infecciones osteoarticulares y endovasculares y el 84,1% de los pacientes presentó curación clínica con dalbavancina. De los fracasos, todos menos uno tenían mal control de foco infeccioso⁵⁴. En otro estudio realizado en Austria entre 2.016-2.018 se analizaron 101 pacientes tratados con dalbavancina con los mismos tipos de infección. La tasa de curación fue similar: del 89%⁵⁶. En cambio, en la serie de Tobudic et al en la que se analizó el papel de la dalbavancina en IPPBs e infecciones osteoarticulares, la tasa de curación fue del 64% (similar a la nuestra)⁴³.

Cabe decir que en un alto porcentaje de nuestros pacientes se utilizó la dalbavancina como terapia de rescate cuando habían fracasado las terapias previas. De hecho, de los 7 pacientes (41,1%) en los que fracasó el tratamiento en 5 casos se utilizó la dalbavancina como terapia de rescate (incluso en 2 casos se estaba utilizando como terapia supresora de infección crónica protésica sin control del foco).

La elevada edad y comorbilidad de nuestros pacientes, junto al uso frecuente de la dalbavancina como terapia de rescate podrían explicar por qué nuestro porcentaje de curación es menor respecto a otros estudios de vida real.

Además, es de destacar que no se observaron efectos adversos, por lo que se confirma que la dalbavancina es una terapia segura. Al mismo tiempo, los exitus durante el seguimiento no tuvieron relación con la infección que condicionó el uso de dalbavancina, sino más bien con la alta morbilidad de los pacientes que la recibieron.

Si tenemos en cuenta los resultados económicos, nuestra serie confirma lo que se ha observado en estudios previos: la gran utilidad de la dalbavancina como terapia ambulatoria que evita costes.

Datos similares de ahorro a los obtenidos en nuestro análisis se consiguieron en la cohorte DALBACEN (entre 6.000-7.000 € por paciente) ²⁴, mientras que en otros estudios las cifras son superiores, con valores que oscilan entre los 15.000 y 22.800 € por paciente ^{42, 46}. Además, en nuestro análisis no se consideran otros costes potenciales, como las complicaciones asociadas a la hospitalización o al mantenimiento de una vía, ni los costes indirectos o psico-sociales. Por tanto, el ahorro podría estar incluso infraestimado.

En cuanto a las limitaciones de nuestra serie hay que destacar el escaso número de pacientes de los que disponemos, por haber sido un fármaco poco usado en el Hospital General Universitario de Valencia probablemente por su introducción en el formulario del centro en febrero de 2.017 y ser aún poco conocido entre los profesionales médicos. Otra limitación sería la naturaleza retrospectiva de los datos.

En resumen, nuestro estudio ha podido demostrar tanto la efectividad como alta rentabilidad económica de la dalbavancina en el Hospital General Universitario de Valencia. Estas características, en un contexto de crisis económica y sanitaria como la actual, en la que los recursos son limitados y se están priorizando terapias extrahospitalarias; le podrían permitir a este fármaco situarse como uno de los antibióticos más efectivos y eficientes para el tratamiento de las infecciones por Gram positivos.

No obstante, futuros estudios (algunos ya en marcha) son necesarios para sentar las bases de nuevas indicaciones y posologías de este fármaco.

10. CONCLUSIONES.

La dalbavancina, desde su aprobación por la FDA en 2014, ha ido ampliando sus indicaciones mediante los resultados de ensayos clínicos iniciales y estudios de vida real que corroboraban los hallazgos previos y aportaban datos de eficiencia.

La utilización de la dalbavancina en las condiciones de práctica clínica habitual de nuestra serie, en pacientes complejos con elevada comorbilidad, usada en un elevado porcentaje de casos como terapia de rescate e incluso en indicaciones no aprobadas, se asoció a buena respuesta en más de la mitad de los pacientes. Esto enfatiza el gran potencial del fármaco en el tratamiento de las infecciones complejas por Gram positivos.

Además, el uso de dalbavancina se ha demostrado seguro, ya que nuestros pacientes no han presentado ninguna reacción adversa, complicación ni exitus en relación con el tratamiento o la infección.

En términos de eficiencia, la dalbavancina en nuestro estudio presenta una alta rentabilidad económica, pues ha evitado un gran número de días de hospitalización por paciente e, incluso, costes indirectos y psico-sociales que no hemos podido medir.

Podemos, por tanto, corroborar nuestra hipótesis planteada: series clínicas como la actual permiten analizar la utilidad de la dalbavancina en la práctica médica habitual y demuestran su importante papel en el ahorro de recursos económicos.

En conclusión, los resultados de nuestra serie (en consonancia con los de estudios previos) demuestran el buen rendimiento de la dalbavancina en el tratamiento de las infecciones por bacterias Gram positivas.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Koulenti D, Xu E, Mok IYS, et al. Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. *Microorganisms*. 2019;7(8):270.
2. Sociedad de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España)-EPPS nº 30 [Internet]. 27 Noviembre 2019 [citado 22 Mayo 2020]. Disponible en: <https://epine.es>.
3. Barberán D. Potential indications of dalbavancin in clinical practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:38-40.
4. Cercenado E. Antimicrobial spectrum of dalbavancin. Mechanism of action and in vitro activity against Gram-positive microorganisms. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:9–14.
5. Rodríguez-Pardo D. Evaluación de la evidencia clínica con dalbavancina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:33-37.
6. Barber KE, King ST, Stover KR, Pogue JM. Therapeutic options for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(3):363-377.
7. Neudorfer K, Schmidt-Malan SM, Patel R. Dalbavancin is active in vitro against biofilms formed by dalbavancin-susceptible enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(1):58–63.
8. Cantón R, Díez-Aguilar M, Morosini MI. Dalbavancin breakpoints and recommendations for in vitro study of its activity. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Suppl 1:15–21.
9. Bassetti M, Magnasco L, Del Puente F, Giacobbe DR. Role of new antibiotics in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(2):110–120.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
11. Azrad M, Baum M, Rokney A, Levi Y, Peretz A. In vitro activity of Tedizolid and Dalbavancin against SARM strains is dependent on infection source. *Int J Infect Dis*. 2019;78:107–112.

12. Sader HS, Mendes RE, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial Activity of Dalbavancin against *Staphylococcus aureus* with Decreased Susceptibility to Glycopeptides, Daptomycin, and/or Linezolid from U.S. Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(3):e02397-17.
13. Pfaller MA, Mendes RE, Duncan LR, Flamm RK, Sader HS. Activity of dalbavancin and comparator agents against Gram-positive cocci from clinical infections in the USA and Europe 2015-16. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2748–2756.
14. Morrisette T, Miller MA, Montague BT, Barber GR, McQueen RB, Krsak M. On- and off-label utilization of dalbavancin and oritavancin for Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2405–2416.
15. Xhemali X, Smith JR, Kebriaei R, Rice SA, Stamper KC, et al. Evaluation of dalbavancin alone and in combination with β -lactam antibiotics against resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jan 1;74(1):82-86.
16. Werth BJ, Jain R, Hahn A, et al. Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) after treatment of SARM central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin- and vancomycin-containing regimen. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(4):429.
17. Steele JM, Seabury RW, Hale CM, Mogle BT. Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. *J Clin Pharm Ther.* 2018; 43(1):101–3.
18. Kussmann M, Karer M, Obermueller M, et al. Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible *Staphylococcus aureus* during treatment of a cardiac device-related endocarditis. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):202.
19. Bassetti M, Carnelutti A, Castaldo N, Peghin M. Important new therapies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(18):2317-2334.
20. 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(4): 1849-55.
21. Azanza JR, Sádaba B, Reis J. Dalbavancin: pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35 Suppl 1:22-27.

22. Di Pilato V, Ceccherini F, Sennati S, et al. In vitro time-kill kinetics of dalbavancin against *Staphylococcus* spp. biofilms over prolonged exposure times. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(2):114901.
23. Knafl D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(4):677–680.
24. Hidalgo-Tenorio C, Vinuesa D, Plata A, et al. DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by Gram-positive cocci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18(1):30.
25. Esposito S, Bianchini S. Dalbavancin for the treatment of paediatric infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(12):1895–1901.
26. Righi E, Carnelutti A, Bassetti M. Current role of oxazolidinones and lipoglycopeptides in skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(2):123–129.
27. Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):940-945.
28. Bradley JS, Puttagunta S, Rubino CM, Blumer JL, Dunne M, Sullivan JE. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Dose Dalbavancin in Children 12-17 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):748-752.
29. Gonzalez D, Bradley JS, Blumer J, et al. Dalbavancin Pharmacokinetics and Safety in Children 3 Months to 11 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(7):645–653.
30. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29 Febrero 2000. Identificador NCT02688790, Study Evaluate the PK Profile of Dalbavancin in Infants and Neonates Patients With Known or Suspected Bacterial Infection.; 23 Febrero 2016 [citado 22 Mayo 2020]; [4 pantallas]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688790>.
31. Nicolau DP, Sun HK, Seltzer E, Buckwalter M, Dowell JA. Pharmacokinetics of dalbavancin in plasma and skin blister fluid. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(3):681-684.

32. Bork JT, Heil EL, Berry S, et al. Dalbavancin Use in Vulnerable Patients Receiving Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy for Invasive Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther.* 2019;8(2):171–184.
33. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37(10):1298-1303.
34. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, 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(10):1407-1415.
35. 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(23):2169-2179.
36. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):545-551.
37. Gonzalez PL, Rappo U, Akinapelli K, McGregor JS, Puttagunta S, Dunne MW. Treatment of acute bacterial skin and skin structure infection with single-dose dalbavancin in persons who inject drugs. *Drugs Context.* 2018;7:212559.
38. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29 Febrero 2000. Identificador NCT02814916, Dalbavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections in Children, Known or Suspected to be Caused by Susceptible Gram-positive Organisms, Including SARM; 28 Junio 2016 [citado 22 Mayo 2020]; [5 pantallas]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814916>.
39. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):374-380.
40. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, et al. 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(5):795–798.
41. Díaz-Ruíz C, Alonso B, Cercenado E, et al. Can dalbavancin be used as a catheter lock solution?. *J Med Microbiol.* 2018;67(7):936-944.

42. Almangour TA, Perry GK, Terriff CM, Alhifany AA, Kaye KS. Dalbavancin for the management of Gram-positive osteomyelitis: Effectiveness and potential utility. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(3):213-218.
43. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, et al. Real-world experience with dalbavancin therapy in Gram-positive skin and soft tissue infection, bone and joint infection [published correction appears in *Infection*. 2019 Nov 18;:]. *Infection*. 2019;47(6):1013-1020.
44. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5):e02280-18.
45. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infect Dis*. 2018;6(1):ofy331.
46. Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, 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.
47. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29 Febrero 2000. Identificador NCT02685033, Study on the Safety and Efficacy of Dalbavancin Versus Active Comparator in Adult Participants With Osteomyelitis; 15 Marzo 2016 [citado 22 Mayo 2020]; [4 pantallas]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02685033>.
48. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 29 Febrero 2000. Identificador NCT03426761, Dalbavancin For The Treatment of Gram Positive Osteoarticular Infections; 8 Febrero 2018 [citado 22 Mayo 2020]; [4 pantallas]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03426761>.
49. 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(8):2875-2879.
50. Feldman C, Anderson R. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: current therapeutic options. *Drugs*. 2011;71(2):131-153.
51. Oh CC, Ko HC, Lee HY, Safdar N, Maki DG, Chlebicki MP. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2014;69(1):26-34.

52. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol.* 2013;65(1):9-20.
53. Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, et al. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* 2006;53(1):49-55.
54. Bouza E, Valerio M, Soriano A, et al. Dalbavancin in the treatment of different Gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(4):571–577.
55. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe de costes de procesos médicos en hospitales del Sistema Nacional de Salud en 2017. Registro de Atención Especializada - RAE-CMBD [Internet]. 2017 [citado 22 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.msrebs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/INFORME_COSTES_PROCESOS_MEDICOS_HOSPITALES_SNS_2017.pdf.
56. Wunsch S, Krause R, Valentin T, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in Gram-positive infections. *Int J Infect Dis.* 2019;81:210-214.

