

Dalbavancina

Xydalba® (Angelini)

en infecciones de la piel y de tejidos blandos

RESUMEN

La dalbavancina es un antibacteriano del grupo de los glucopéptidos, estructural, farmacológico y espectralmente relacionado con la vancomicina y, en mayor medida aún, con la teicoplanina. Actúa inhibiendo los procesos de síntesis y reparación de la pared celular bacteriana, provocando la aparición de erosiones o agujeros en la red polimérica de peptidoglucano de la pared. La dalbavancina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos. La dalbavancina presenta un perfil toxicológico aceptable, con preponderancia de los de naturaleza gastrointestinal, en general de intensidad leve a moderada. Un aspecto relevante a considerar es la ausencia de descripción de síntomas o parámetros bioquímicos relacionados con nefrotoxicidad u ototoxicidad, las cuales sí han sido relacionadas con vancomicina y teicoplanina. Aporta un régimen posológico más conveniente que la vancomicina y la teicoplanina, así como sobre linezolid, todos los cuales requieren dosis diarias y una duración mayor (10-14 días), frente a las dos dosis (1° y 8° día) de dalbavancina. La necesidad de incorporar nuevos agentes antibacterianos activos frente a bacterias patógenas multirresistentes nos hace dar la bienvenida a un nuevo agente que, aunque en términos mecánicos no aporta nada nuevo, sí parece abrir el abanico de opciones disponibles, particularmente en aquellas situaciones en las que sea recomendable un régimen parenteral prolongado.

INFECCIONES CUTÁNEAS Y DE TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen la tercera causa más frecuente de infecciones, tras las urinarias y las respiratorias, siendo aún más frecuentes en los mayores que en la población general y, particularmente, en las personas hospitalizadas, debido a la coexistencia de varios factores de riesgo: inmunodepresión, malnutrición, diabetes, otras afecciones crónicas, incontinencia fecal. Asimismo, en las residencias, el 10% de los pacientes que siguen un tratamiento antibiótico lo realiza por una infección de piel o tejidos blandos (Cuéllar, 2015a).

Entre los motivos por los que las personas mayores son más susceptibles a las infecciones de la piel y tejidos blandos cutáneos, destaca el hecho de que en la edad avanzada todas las capas de la piel se encuentran alteradas, debido fundamental-

mente a una disminución en la velocidad de renovación de células y en la acumulación consiguiente de células muertas. Asimismo, el estrato córneo es más delgado, sobre todo en zonas expuestas, tiene menor contenido en agua y mayor velocidad de descamación, mientras que la epidermis también es más delgada y en la dermis y la hipodermis disminuye el número de glándulas sudoríparas.

Las infecciones de la piel más frecuentes en los mayores son las bacterianas por grampositivos, el intertrigo, el herpes y la onicomicosis. El punto de entrada más frecuente de las infecciones de la piel son las soluciones de continuidad por pequeñas heridas, aunque también lo pueden ser traumatismos o heridas quirúrgicas. La fiebre, el signo cardinal de las infecciones, está ausente o se presenta más tarde en el 20-30% de los casos, lo que retrasa el diagnóstico y aumenta la mortalidad.

Las bacterias que más frecuentemente ocasionan infecciones en la piel y tejidos blandos del anciano son

los grampositivos, como estreptococos beta hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) y *Staphylococcus aureus*; las infecciones por gramnegativos y anaerobios son más raras. Aunque el estreptococo es más frecuente en la piel del anciano, en los pliegues cutáneos con humedad y maceración son más frecuentes las enterobacterias. En los últimos años ha habido un aumento alarmante en la incidencia de infecciones por grampositivos multirresistentes como el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) resistente, que está obligando a cambiar el perfil clásico del tratamiento antibiótico. Las infecciones bacterianas más frecuentes son la erisipela y la celulitis, la fascitis necrosante, el impétigo, la ectima, la foliculitis y el eritema.

La **erisipela** es la infección bacteriana de la dermis, mientras que la **celulitis** también afecta al tejido celular subcutáneo y es menos demarcada. Se localiza sobre todo en las extremidades inferiores y en segundo lugar en la cara. Se manifiesta con eritema, tumefacción, calor y dolor. En la erisipela se forman con frecuencia ampollas superficiales, que pueden hacerse hemorrágicas o necróticas. Una celulitis grave puede producir necrosis dérmica afectando también a fascia y músculo subyacente. Los gérmenes causantes más frecuentes de la erisipela son los estreptococos beta hemolíticos (A: *Streptococcus pyogenes*; B: *Streptococcus agalactiae*), aunque también pueden producirse por otros estreptococos o estafilococos. En la celulitis, la etiología suele ser más variada, con predominio de estreptococos y también pueden estar implicados neumococos y gramnegativos. Las complicaciones en ancianos son muy frecuentes cuando no se instaura tratamiento antibiótico. Pueden evolucionar a fascitis, necrosis y sepsis. En las extremidades pueden producir linfedema, elefantiasis y trombosis venosa profunda. La celulitis orbita-

ría es frecuente en ancianos y suele producirse por *Streptococcus viridans* (un estreptococo alfa hemolítico) solo o asociado a gramnegativos.

La **fascitis necrosante** es una infección particularmente destructiva que causa rápidamente la necrosis de tejidos profundos. La etiología es polimicrobiana e incluye cocos grampositivos y gramnegativos, y anaerobios, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Alrededor del 10% está producida por *Streptococcus pyogenes*, y puede evolucionar a gangrena estreptocócica. Las lesiones menores, como los forúnculos, se encuentran en alrededor del 20% de los pacientes antes de que presenten una fascitis necrosante.

El **impétigo** es una infección superficial de la piel, que en ancianos se presenta en forma ampollosa, producida por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Se presenta sobre áreas de piel normal o eritematosa sobre la que aparecen lesiones vesiculoampollosas, de consistencia flácida y ligeramente pruriginosas. Se manifiesta como placas rojas, blandas, dolorosas, calientes y bien delimitadas. El contenido de las ampollas es claro, seroso o purulento. En el impétigo ampolloso el estado general suele ser bueno y sin fiebre; son raras las complicaciones como la linfadenitis o la glomerulonefritis.

La **ectima** es una infección vesiculopustulosa, que posteriormente se abre y forma una úlcera de márgenes elevados indurados y violáceos, que es más profunda que el impétigo. Se localiza casi siempre en las extremidades inferiores, donde las lesiones ampollosas dejan a la luz unas úlceras de fondo granuloso, exudativo, purulento y con bordes indurados. Evoluciona favorablemente con linfangitis, fiebre, adenopatías y malestar general.

Las **foliculitis** son infecciones superficiales o profundas que asientan alrededor de un folículo piloso. Se localizan en cualquier zona de pelo corto y grueso, como cuero cabelludo, barba, axilas, nalgas y extremidades inferiores. Son lesiones pustulosas de pequeño tamaño, alrededor de un pelo y rodeadas de un halo eritematoso y ligeramente pruriginosas. Su etiología más frecuente es *Staphylococcus aureus*, pero pueden estar involucrados estreptoco-

cos y gramnegativos. Por su parte, el furúnculo es una foliculitis aguda, profunda y necrosante, que aparece en zonas pilosas de roce o presión, que se inicia como un nódulo duro, rojo y doloroso, que crece rápidamente de tamaño y se rodea de un edema considerable y es muy doloroso. Puede acompañarse de fiebre y malestar general. Pueden ocasionar complicaciones locales (linfadenitis, linfangitis) o generales (osteomielitis, endocarditis, sepsis). Finalmente, el ántrax consiste en una foliculitis profunda que se produce sobre todo en pacientes diabéticos, malnutridos y con malas condiciones de higiene. Afecta a la raíz de varios pelos, así como al tejido dérmico y subcutáneo de alrededor, con la formación de varios focos de necrosis. Se localizan más en nuca y espalda. Se presenta como una placa elevada, edematosa, roja, caliente y dolorosa. Se acompañan de fiebre elevada, dolor intenso y malestar general. Los factores que favorecen la aparición de estas lesiones son: la alta carga nasal de colonizados por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), los arañazos, la diabetes mellitus, la obesidad, las neoplasias linfoproliferativas, la desnutrición y el tratamiento previo con glucocorticoides o inmunosupresores.

El **eritrasma** es una infección crónica que se da más en mayores hospitalizados. Está causada por *Corynebacterium minutissimum* y se presenta como una placa delimitada de forma variable, que al inicio es húmeda y roja, y tiende a volverse marrón y descamativa. Se localiza en pliegues interdigitales de pies, ingles o axilas.

Durante las últimas décadas, el *Staphylococcus aureus* se ha ido haciendo progresivamente resistente a la meticilina (SARM) y estas cepas se han difundido a escala mundial, no solo en el ámbito hospitalario sino incluso en cuadros infecciosos adquiridos en la comunidad; en este sentido, en 2014 la tasa global de aislados clínicos de SARM en España era del 22,1% (Cuéllar, 2015b). A esto cabe agregar que un porcentaje creciente de cepas de SARM está adquiriendo la condición de multirresistente, siendo insensibles a múltiples antibacterianos, incluyendo a algunos de los recientemente incorporados, como

oxazolidinina (linezolid, tedizolid), estreptograminas, pleuromutilinas (tiamulina), etc.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que SARM no solo tiene relevancia clínica en el ámbito hospitalario. En relación a la prevalencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina adquiridos en la comunidad (SARMAC) en España, un estudio observacional prospectivo realizado en un Servicio de Urgencias de la Comunidad de Madrid (Casado, 2010), en el que se evaluaron todos los pacientes que ingresaron en este servicio con una infección cutánea supurativa adquirida en la comunidad a lo largo de un semestre, la prevalencia de SARMAC fue del 22% y entre las infecciones estafilocócicas del 33%.

ACCIÓN Y MECANISMO

La dalbavancina es un antibacteriano del grupo de los lipoglucopéptidos. Actúa inhibiendo los procesos de síntesis y reparación de la pared celular bacteriana, provocando la aparición de erosiones o agujeros en la red polimérica de peptidoglucano de la pared y permitiendo así el contacto directo entre citoplasma bacteriano y el agresivo entorno químico externo, generalmente hipotónico con respecto al interno bacteriano. La pérdida de la pared bacteriana conduce a la formación de protoplastos y, tras la ruptura de la membrana correspondiente, a la muerte de la célula bacteriana. La dalbavancina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos.

La cubierta de las bacterias varía sustancialmente de una especie a otra, pero colectivamente se aprecian diferencias cualitativas entre bacterias Gram positivas y Gram negativas. Las Gram negativas disponen de una membrana citoplásmica similar a la de las células eucariotas. Rodeando a esta membrana existe lo que se conoce como espacio periplásmico, que a su vez está encerrado por una red de peptidoglucano y, finalmente, por una membrana exterior. Por el contrario, la cubierta de las bacterias Gram positivas es más simple, pero contiene una red mucho más tupida de peptidoglucano que las Gram negativas.

La capa de peptidoglucano está formada por fibras poliméricas estrechamente entrelazadas que forman una estructura reticular, cuya misión esencial es proporcionar rigidez a la cubierta bacteriana, permitiendo a la bacteria sobrevivir en entornos químicos agresivos. En este sentido, la osmolaridad citoplasmática bacteriana es usualmente mucho mayor (hasta 20 atmósferas) que la de las células eucariotas (7,6 atmósferas), incluyendo a las humanas. Por consiguiente, sin la pared celular y su red de peptidoglucano, el protoplasto bacteriano (citoplasma y membrana bacterianos) se hincharía y estallaría, debido a su mayor hipertonicidad con respecto al medio (generalmente hipotónico).

La capa de peptidoglucano está compuesta por un polímero – inicialmente lineal – formado por la repetición de unidades de ácido N-acetilglucurónico (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAMA). Estas cadenas lineales se entrecruzan y forman una tupida red mediante por la formación de puentes peptídicos (pentapéptidos de glicina en el caso de *Staphylococcus*) entre fracciones de D-alanil-D-alanina ligados a restos de NAMA en cada una de las cadenas. La D-alanina es un aminoácido que no está presente en ningún animal superior (vertebrado), lo cual le hace único como potencial sustrato bacteriano.

La dalbavancina tiene un espectro antibacteriano reducido, ya que solo actúa – como el resto de los antibióticos glucopeptídicos – sobre bacterias Gram positivas, en especial sobre *Staphylococcus aureus* (incluyendo SARM), *Streptococcus pyogenes*, *St. agalactiae*, *St. dysgalactiae*, *St. anginosus*, *Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus spp.* El principal mecanismo de resistencia a la dalbavancina es común para el resto de antibióticos de este grupo y consiste en la modificación del peptidoglucano de la pared bacteriana en formación; tal característica está vinculada a un genotipo específico (*Van A*). No parece existir resistencia cruzada con otros tipos de antibacterianos.

ASPECTOS MOLECULARES

La dalbavancina forma parte, junto a la vancomicina y la teicoplanina del grupo de antibióticos glucopeptídicos,

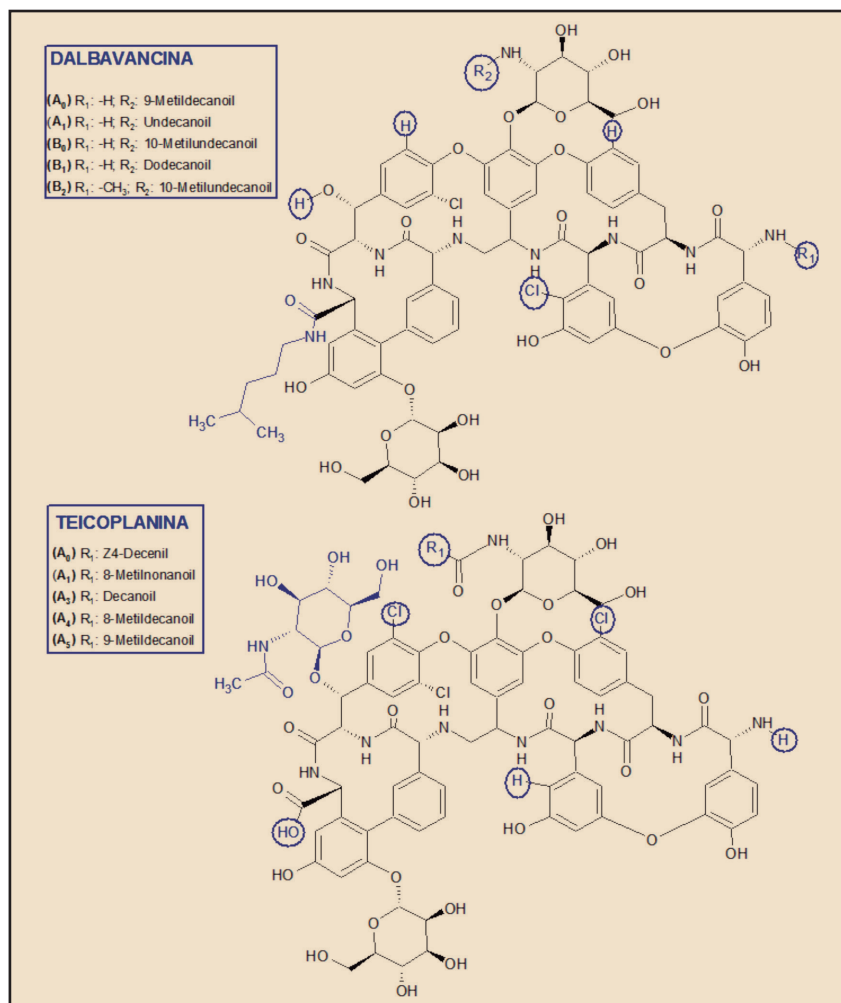
debido a la presencia de un resto azucarado (aminoazúcar), unido a un sistema de tres anillos aromáticos, ligados entre sí por puentes oxo (–O–) y con átomos de cloro (Cl); también hay una cadena peptídica simple y un sistema de bis-resorcinol. La dalbavancina y la teicoplanina son aún más complejas que la vancomicina, ya que contienen restos de ácidos grasos de diversa longitud. Tanto la teicoplanina (A_1 a A_5) como la dalbavancina (A_0 , A_1 , B_0 , B_1 y B_2) consisten en una mezcla de cinco fracciones, cuyas diferencias consisten básicamente en la longitud y ramificación del resto graso.

El mecanismo de acción de los antibióticos glucopeptídicos recuerda al de los betalactámicos, ya que actúan interfiriendo con los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana, más concretamente sobre el peptidoglucano. Los antibióticos glucopeptídicos se unen de forma selectiva a las unidades de UDP-pentapéptido, que contienen

un resto de D-Ala-D-Ala, mediante el grupo carboxílico libre, con lo que provocan una acumulación de los precursores UDP-N-acetilmuramipéptido. La unión al UDP-pentapéptido se debe a que el antibiótico glucopeptídico tienen una zona hidrofóbica (restos clorobencénicos unidos por puente oxo), por donde se unen al péptido. La unión se inicia por la interacción entre el grupo carboxílico peptídico y una amina protonada del antibiótico.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la dalbavancina han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante dos ensayos clínicos principales de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos,



doblemente ciegos y controlados con comparadores activos (vancomicina ± linezolid), en pacientes sintomáticos¹ con infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos, tales como abscesos cutáneos, infección en la zona de incisión quirúrgica o celulitis.

El tratamiento consistió en dalbavancina (perfusión IV en 30'), administrando una dosis de 1000 mg el primer día de tratamiento, seguida de otra de 500 mg una semana después (8° día). Por su parte, la vancomicina se administró durante 10 a 14 días por vía IV (1000/12 h o 15 mg/kg/12 h) durante 3 a 14 días; la vancomicina pudo ser sustituida por linezolid oral (600 mg/12 h) a partir del tercer día de tratamiento, a juicio de los investigadores, en aquellos pacientes afebriles ($\leq 37,6^{\circ}$ C) durante las últimas 24 horas y sin empeoramiento de ningún síntoma clínico.

La variable primaria de eficacia fue la tasa (% de pacientes) que manifestaron curación clínica² al final del tratamiento (14-15 días). Como variables

secundarias se determinaron las tasas de curación clínica temprana (72 h) y a corto plazo tras el final del tratamiento (14 días después). Las características y resultados de los ensayos clínicos están recopilados en la tabla 1.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la dalbavancina presenta un **perfil toxicológico** benigno, equiparable al del comparador (vancomicina ± linezolid), con una incidencia general de eventos adversos emergentes durante el tratamiento del 19,4% con las dos dosis de dalbavancina vs. 20,1% con 14 días de vancomicina ± linezolid, con preponderancia de los de naturaleza gastrointestinal, en general de intensidad (severidad) leve a moderada. Los más comunes fueron **náusea** (5,6 vs. 6,3%), **cefalea** (5,0 vs. 5,1%), **diarrea** (4,2 vs. 6,2%), **estreñimiento** (3,5 vs. 2,8%) y **vómitos** (3,1 vs. 3,0%).

La frecuencia de **eventos adversos intensos** (severos) emergentes durante el tratamiento fue del 6,2 vs. 6,5%, mientras que los porcentajes de pacientes que **suspendieron el tratamiento** por este motivo fueron del 2,8 vs. 2,9%.

dos, estructural, farmacológica y espectralmente relacionado con la vancomicina y, en mayor medida aún, con la teicoplanina (que también es lipoglucopeptido, como la dalbavancina). Actúa inhibiendo los procesos de síntesis y reparación de la pared celular bacteriana, provocando la aparición de erosiones o agujeros en la red polimérica de peptidoglucano de la pared y permitiendo así el contacto directo entre citoplasma bacteriano y el agresivo entorno químico externo. La pérdida de la integridad de la pared bacteriana conduce a la formación de protoplastos y, tras la ruptura de la membrana correspondiente, a la muerte de la célula bacteriana.

La dalbavancina ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos. Su eficacia y seguridad han sido evaluados en dos estudios clínicos principales de fase 3, en los que se han comparado con vancomicina ± linezolid en pacientes con infecciones de la piel y tejidos blandos producidas mayoritariamente por *Staphylococcus aureus*, con una sustancial proporción (en torno al 20% de todos los aislados clínicos) de MRSA. En ambos estudios, la dalbavancina mostró ser no inferior al tratamiento comparador, con eleva-

¹ Fiebre ($\geq 38^{\circ}$ C), leucocitosis ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) o $>10\%$ de neutrófilos en banda.

² Ausencia de fiebre, reducción sustancial de la extensión, ausencia de inflamación o sensación de calor en la zona afectada, mejora sustancial del drenaje (en heridas quirúrgicas infectadas).

ASPECTOS INNOVADORES

La dalbavancina es un antibacteriano del grupo de los glucopépti-

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON DALBAVANCINA CONTROLADOS EN INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Pacientes aleatorizados; análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP)	573/489	739/726
Patógeno aislado (% <i>Staphylococcus aureus</i>)	73%	65%
Patógeno aislado (% <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina, MRSA)	22-27%	14-22%
Diagnóstico mayoritario (% pacientes con celulitis)	52%	55%
Drenaje/supuración purulenta moderada o intensa (% pacientes)	40-41%	34-40%
Drenaje/supuración no purulenta moderada o intensa (% pacientes)	18-20%	18-20%
Diabetes mellitus	10-15%	10-17%
% Pacientes con curación clínica al final del tratamiento (PP)	Dalbavancina: 87,0% (ns) Vancomicina ± Linezolid: 91,4% (ns)	Dalbavancina: 93,5% (ns) Vancomicina ± Linezolid: 92,7% (ns)
% Pacientes con respuesta clínica precoz (72 h) (ITT)	Dalbavancina: 83,3% (ns) Vancomicina ± Linezolid: 81,8% (ns)	Dalbavancina: 76,8% (ns) Vancomicina ± Linezolid: 78,3% (ns)
% Pacientes con curación clínica al cabo de un mes (PP)	Dalbavancina: 93,8% (ns) Vancomicina ± Linezolid: 96,1% (ns)	Dalbavancina: 96,3% (ns) Vancomicina ± Linezolid: 94,5% (ns)
Referencia	DISCOVER 1 (Boucher, 2014)	DISCOVER 2 (Boucher, 2014)

Nota: Ninguna de las diferencias observadas en los datos de las variables de la dalbavancina y del comparador (vancomicina ± linezolid) fueron estadísticamente significativas (ns).

das tasas de curación clínica al final del tratamiento (10-14 días; 87-94% vs. 91-93%), respuesta clínica precoz (2-3 días; 75-83% vs. 78-83%) y tasas de curación clínica al mes (94-96% vs. 95-06%).

La dalbavancina presenta un perfil toxicológico aceptable, equiparable al del comparador y con preponderancia de los de naturaleza gastrointestinal, en general de intensidad leve a moderada. Los más comunes fueron náusea, cefalea, diarrea, estreñimiento y vómitos. Menos del 3% de los pacientes suspenden el tratamiento por problemas de toxicidad. Un aspecto relevante a considerar es la ausencia

de descripción de síntomas o parámetros bioquímicos relacionados con nefrotoxicidad u ototoxicidad, las cuales sí han sido relacionadas con vancomicina y teicoplanina. En cualquier caso, aún es pronto para afirmar taxativamente la inocuidad de la dalbavancina en esta materia y solo una mayor experiencia clínica podrá aclarar definitivamente esta cuestión.

Lo que sí parece aportar es un régimen posológico más conveniente que la vancomicina y la teicoplanina, así como sobre linezolid, todos los cuales requieren dosis diarias y una duración mayor (10-14 días), frente a las dos dosis (1° y 8° día) de dalba-

vancina. Bien es cierto que la nueva oxazolidinona, el tedizolid, solo requiere seis días de tratamiento con una única dosis oral.

La necesidad de incorporar nuevos agentes antibacterianos activos frente a bacterias patógenas multi-resistentes nos hace dar la bienvenida a un nuevo agente que, aunque en términos mecanísticos no aporta nada nuevo, sí parece abrir el abanico de opciones disponibles, particularmente en aquellas situaciones en las que sea recomendable un régimen parenteral prolongado, tal como indica el *Informe de Posicionamiento Terapéutico* (AEMPS, 2016).

VALORACIÓN

DALBAVANCINA

▼ XYDALBA® (Angelini)

Grupo Terapéutico (ATC): J01XA. TERAPIA ANTIINFECCIOSA, USO SISTÉMICO. Antibacterianos: glucopéptidos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel en adultos.

INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Vancomicina	Diatracin*	Dista	1972
Teicoplanina	Targocid	Sanofi Aventis	1991
Dalbavancina	Xydalba	Angelini	2016

* Actualmente, la vancomicina está registrada solo en medicamentos EFG. Diatracin® fue dada de baja en 2011.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba®). Fecha de publicación: 21 de enero de 2016. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dalbavancina-Xydalba.pdf>
- **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): 2169-79. doi: 10.1056/NEJMoa1310480.
- **Casado Verrier B, Gómez Fernández C, Paño Pardo JR, Gómez Gil R, Mingorance Cruz J, Moreno Alonso de Celada R, Herranz Pinto P.** Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina Comunitario en Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30(6): 300-6. doi:10.1016/j.eimc.2011.11.011
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Tedizolid (Sivextro®) en infección de la piel y de tejidos blandos. *Panorama Actual Med* 2015; 39(389): 994-96.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Evolución de las resistencias bacterianas a los antibióticos. *Panorama Actual Med.* 2015; 39(389): 966-79.
- **Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S.** Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf.* 2016; 39(2): 147-57. doi: 10.1007/s40264-015-0374-9.
- **European Medicines Agency (EMA).** Xydalba®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/801653/2014; EMEA/H/C/002840.* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf
- **Ramdeen S, Boucher HW.** Dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16(13): 2073-81.