



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DALBAVANCINA/V1/21012016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba®)

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

Las infecciones de la piel y tejidos blandos constituyen una de las infecciones más prevalentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. El espectro clínico es muy heterogéneo, englobando desde cuadros leves como es el caso de la foliculitis, pasando por dolencias moderadas como la celulitis, hasta procesos graves con afectación sistémica como la fascitis necrotizante o la gangrena de Fournier (1). En general, se clasifican como purulentas o no purulentas y, según su gravedad, en leves, moderadas o graves (2).

Bajo el concepto actual de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras (ABSSSI), la Food and Drug Administration (FDA) (3) incorpora, en sus recomendaciones para la evaluación clínica de nuevos antibióticos, todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm<sup>2</sup>, que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas o abscesos cutáneos mayores. La guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), recomienda, además, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso (4,5).

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las ABSSSI son los microorganismos Gram-positivos. Si bien la etiología predominante varía según el tipo de infección y su localización, en los estudios realizados en ABSSSI predominan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (6,7). Estos mismos estudios ponen de manifiesto que el porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se sitúa entre el 28 y el 43,1%. Es conocido que la prevalencia de SARM varía considerablemente entre países, y dentro de éstos, entre diferentes áreas geográficas. En Europa se han descrito prevalencias de SARM en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos situadas entre el 10,2 y el 22,8% (8) mientras que en EEUU pueden alcanzar el 50% (9). En España, la prevalencia de SARM en aislamientos de *S. aureus* invasivos resultó del 23,4% en 2013 (10). Además de *S. aureus*, los estreptococos, especialmente *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) es otro de los microorganismos habitualmente implicado en ABSSSI. Al contrario que en el caso de *S. aureus*, la relevancia clínica y terapéutica de *S. pyogenes* radica más en su virulencia que en su resistencia a antimicrobianos, pues hoy en día son uniformemente sensibles a penicilina y otros beta-lactámicos.

El tratamiento de las ABSSSI requiere un abordaje multidisciplinar que incluye tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía, además de medidas de soporte y cuidados críticos en los casos muy graves o fulminantes que asocien sepsis grave o shock séptico, o formas de shock tóxico. El tratamiento antimicrobiano es habitualmente empírico y está condicionado por los microorganismos que colonizan el área afectada, el lugar de adquisición de la infección (comunitaria u hospitalaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos (11).

Aunque no hay un consenso generalizado sobre la terapia empírica para este tipo de infección, sí parece reconocido que uno de los tratamientos más adecuados, en los casos en los que no se sospecha la implicación de SARM, son los antibióticos pertenecientes a la familia de los beta-lactámicos (8). Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guía IDSA) (2), las opciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia de exudado purulento y en la gravedad de las mismas. De esta manera, la guía IDSA, recomienda el uso de vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina (en Europa sólo indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica) o ceftarolina en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas o no purulentas severas de la piel y tejidos blandos (2).

Teniendo en cuenta el contexto actual, con el aumento de la prevalencia de infecciones por SARM y la aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida (GISA) o con hetero-resistencia a glicopéptidos (hetero-GISA), se hace necesaria la aparición de nuevos antibióticos con mayor actividad frente a microorganismos Gram-positivos que puedan ser útiles en el manejo terapéutico actual de las ABSSSI (12).

## DALBAVANCINA (XYDALBA®)

Dalbavancina ha sido autorizado para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI) en adultos (13).

Se presenta como polvo liofilizado para administración en solución para infusión intravenosa (durante 30 minutos) conteniendo 500 mg de sustancia activa. La posología recomendada es de 1000 mg al inicio del tratamiento, seguido de 500 mg una semana después.

### Farmacología

Dalbavancina es un antibiótico perteneciente al grupo de lipoglicopéptidos semisintéticos y está estructuralmente relacionado con la teicoplanina.

Como otros glicopéptidos, el mecanismo de acción de dalbavancina es la interferencia en la formación de la pared celular bacteriana por unión al extremo terminal D-alanina-D-alanina del peptidoglicano, evitando su elongación.

Dalbavancina, ha puesto de manifiesto en los estudios farmacodinámicos que, en comparación con otros antibióticos estructuralmente relacionados como la vancomina y la teicoplanina, presenta una mayor actividad frente a *S. aureus*, SARM y GISA.

Debido a sus características farmacocinéticas, y en concreto a su prolongada vida media (372 horas), dalbavancina puede ser administrada una vez a la semana, siguiendo un régimen de una dosis de 1000 mg y otra de 500 mg espaciadas 7 días.

### Eficacia

La eficacia de dalbavancina ha sido evaluada para la indicación autorizada (ABSSSI) en dos estudios pivotaes de fase III (DUR001-301 -Discover 1- y DUR001-302 -Discover 2-) y un estudio de soporte de fase III (VER001-9).

#### Estudios DUR001-301 y DUR001-302 (Discover 1 y 2) (6,13):

Se trata de dos estudios pivotaes en fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de dalbavancina (1000 mg día 1 y 500 mg día 8) en comparación con vancomicina (1000 mg/12h durante 14 días) con posible cambio a terapia oral a los 3 días con linezolid (600 mg/12h) en infecciones que cumplen los requisitos de ABSSSI.

Ambos estudios tienen un diseño idéntico y fueron realizados según los criterios de las guías actuales de la Unión Europea (4,5). El laboratorio presentó dos planes de análisis estadísticos diferentes, contemplando en uno de ellos las variables que deben ser tenidas en cuenta según la EMA y otras variables consideradas por la FDA. En nuestro caso nos centraremos en el de la EMA.

La aleatorización se estratificó según el tipo de infección y por presencia o ausencia de fiebre, de forma que no más del 30% de los pacientes incluidos tuviera un absceso importante y al menos el 25% de ellos tuvieran fiebre.

Los criterios de inclusión de ambos estudios fueron pacientes adultos diagnosticados de ABSSEI con procesos compatibles con celulitis, absceso mayor o infección de herida. Las lesiones debían ir asociadas a eritema con una extensión mínima de 75 cm<sup>2</sup>. Los pacientes seleccionados debían requerir al menos 3 días de tratamiento antibiótico intravenoso, y presentar uno o más signos sistémicos de infección 24 horas antes de la randomización: fiebre >38°C y leucocitosis >12.000 mm<sup>3</sup>, o presencia de bandas ≥ 10%. Además de la presencia de eritema, se debía cumplir al menos dos de los siguientes signos locales: drenaje purulento, calor localizado, sensibilidad a la palpación e hinchazón o induración.

Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento antibiótico durante los últimos 14 días previos a la randomización.

En ambos estudios, la variable principal para evaluar la eficacia fue el porcentaje de pacientes con curación clínica al final del tratamiento (día 14-15) en pacientes clínicamente evaluables (CE). La definición de curación clínica se basa en los siguientes criterios:

- Disminución del tamaño de la lesión.
- Fiebre ≤ 37,6°C.
- Ausencia de signos de fluctuación y calor localizado en la lesión.
- Mejoría en el dolor a la palpación y en los signos de inflamación / induración.
- En pacientes con infecciones de heridas, mejoría en la cantidad y características del drenaje purulento.
- No necesidad de tratamiento sistémico para la infección.

Entre las variables secundarias se incluyeron la respuesta clínica temprana (48-72 h) en la población con intención de tratar (ITT) (*se define como: cese de la extensión del eritema en el lugar de la infección, comparado con la zona no afectada, y temperatura ≤37,6°C después de tres medidas consecutivas, espaciada cada una de ellas 6 horas*) y la curación clínica a corto plazo (día 28 ± 2).

La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del Intervalo de Confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10% en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (3).

Se incluyeron un total de 1312 pacientes, 573 en Discover 1 y 739 en Discover 2. Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas.

Más del 85% de los pacientes tenían una temperatura basal superior a los 38°C y el tamaño medio del área afectada fue de 351 y 336 cm<sup>2</sup> para DISCOVER 1 y 2, respectivamente. Los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se cumplieron en el 62 y 43% de los pacientes para DISCOVER 1 y 2, respectivamente.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en ambos estudios fueron *S.aureus* (73,5%), de los cuales el 30% correspondieron a cepas SARM, seguido por *S. pyogenes* (7,2%).

Los principales resultados de eficacia se muestran en las Tablas 1 y 2.

El análisis de la variable principal en ambos ensayos clínicos demuestra la no inferioridad de dalbavancina frente a vancomicina/linezolid en la población de análisis (CE), incluyendo el subgrupo de pacientes con SARM.

#### Estudio VER001-9 (13):

Se trata de un estudio en fase III, aleatorizado y doble ciego, en el que se compara la eficacia y seguridad de dalbavancina (1000 mg día 1 y 500mg día 8) con linezolid (600 mg/12 horas iv con posibilidad de cambio a vía oral 600 mg/12 horas durante 14 días) en ABSSEI debidas a microorganismos Gram-positivos.

**Tabla 1. Resumen de la eficacia de dalbavancina en el estudio Discover 1.**

	Dalbavancina n/N (%)	Vancomicina/ Linezolid n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
<b>Curación clínica al final del tratamiento en la población CE (día 14-15)</b>			
	214/246 (87%)	222/243 (91,4%)	-4,4 (-9,6 a 1,6)
<b>Variables secundarias</b>			
<b>Respuesta clínica temprana ( 48-72 h) en población ITT</b>			
	240/288 (83,3%)	233/285 (81,8%)	1,5 (-4,6 a 7,9)
<b>Curación clínica a corto plazo en población CE (día 28 ± 2)</b>			
	212/226 (93,8%)	220/229 (96,1%)	-2,3 (-6,8 a 1,9)

n: número de pacientes, N: población total, IC: intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, CE: clínicamente evaluable.

La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la población CE en la visita de curación (14 +/- 2 días después de finalizar el tratamiento), y la secundaria la respuesta clínica en la visita de curación en la población ITT.

Se incluyeron un total de 873 pacientes, 583 en el brazo de dalbavancina y 290 en el de linezolid. Un 88,9% de los pacientes alcanzaron la variable primaria para el grupo dalbavancina y un 91,2% para el grupo linezolid [RAR: -2,21 (-7,28; 2,86)]. Y un 76,5% y 82,7% la variable secundaria respectivamente [RAR: -6,15 (-12,03;-0,27)]. Así, dalbavancina demuestra no inferioridad frente a linezolid.

**Tabla 2. Resumen de la eficacia de dalbavancina en el estudio Discover 2.**

	Dalbavancina n/N (%)	Vancomicina/ Linezolid n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
<b>Cura clínica al final del tratamiento en la población CE (día 14-15)</b>			
	303/324 (93,5%)	280/302 (92,7%)	0,8 (-3,3 a 4,9)
<b>Variables secundarias</b>			
<b>Respuesta clínica temprana ( 48-72 h) en población ITT</b>			
	285/371 (76,8%)	288/368 (78,3)	-1,5 (-7,4 a 4,6)
<b>Cura clínica a corto plazo en población CE (día 28 ± 2)</b>			
	283/294 (96,3%)	257/272 (94,5%)	1,8 (-1,8 a 5,6)

n: número de pacientes, N: población total, IC: intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, CE: clínicamente evaluable.

Aunque en este estudio, planteado inicialmente como estudio principal, se demuestra la eficacia, en términos de no inferioridad, de dalbavancina respecto a su comparador, los criterios de inclusión de pacientes no se ajustaron a las recomendaciones de la EMA, por lo que el estudio quedó considerado como de apoyo en la evaluación de la eficacia de dalbavancina.

## Seguridad

La seguridad de dalbavancina ha sido evaluada en 12 estudios en fase I (8 estudios con sujetos sanos y 4 estudios en poblaciones especiales), y en 2 estudios en fase II con un total de 859 sujetos, así como en 3 ensayos principales en fase III sobre un total de 1.230 pacientes.

Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con dalbavancina fueron: náuseas (5,5%), dolor de cabeza (4,7%) diarrea (4,4%), estreñimiento (2,9%) y vómitos (2,8%). Los síntomas fueron leves o moderados en la mayoría de los casos, y la duración media de las náuseas, dolor de cabeza y diarrea fue de 1 a 2 días (5,12).

En los estudios de fase II y III se notificaron un total de 3 reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento de los 1.778 pacientes (0,2%) tratados con dalbavancina y 9 en los 1.224 pacientes (0,7%) tratados con el comparador. Se registraron un total de 10 muertes en los pacientes tratados con dalbavancina y 15 en los pacientes tratados con el comparador. Ninguna de las 10 muertes en los pacientes tratados con dalbavancina se relacionó directamente con el tratamiento.

La frecuencia de reacciones alérgicas en sujetos tratados con dalbavancina varió entre el 0,1 y el 2,1% dependiendo de los estudios. Esta reacción adversa se desarrolló con mayor frecuencia en los individuos a los que se les administró 2 dosis del antibiótico en comparación con aquellos que recibieron una única dosis. Se registró un único suceso de reacción anafiláctica relacionada con el tratamiento con dalbavancina, por lo que se ha incluido una advertencia en la ficha técnica del medicamento.

Los efectos adversos hepatobiliares relacionados con el tratamiento de dalbavancina aparecieron en un 0,3% de los casos, presentándose en forma de elevación temporal de enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT). No se documentó ningún efecto adverso grave de naturaleza hepática relacionado con el tratamiento.

No se observaron evidencias de mielosupresión o de anemia asociados al tratamiento con dalbavancina, en ninguno de los estudios de seguridad realizados.

Se registraron 3 casos de diarrea a causa de infección por *Clostridium difficile* de intensidad moderada que fueron relacionados con el tratamiento. Se ha incluido una advertencia en la ficha técnica.

La frecuencia de aparición de efectos adversos renales relacionados con el tratamiento resultaron similares en los sujetos tratados con dalbavancina que en aquellos a los que se les suministró el comparador (0,2 y 0,5%, respectivamente). Entre estos efectos adversos, la disuria y polaquiuria fueron los únicos relacionados con dalbavancina. No se reportó ningún efecto adverso renal grave relacionado con el tratamiento.

En ninguno de los 4 estudios de seguridad en fase I en los que se revisaba cuidadosamente la ototoxicidad de dalbavancina se encontraron resultados sugerentes de este efecto adverso. Posteriormente, en los estudios fase II y III, se encontró 1 evento de tinnitus (<0,1%) y otro de vértigo (<0,1%) relacionados con el tratamiento. Por tanto, los datos parecen indicar que dalbavancina, a las dosis propuestas, no tiene efectos adversos ototóxicos destacables.

Aunque en los estudios reportados no se encontró ningún efecto adverso grave en lo referente a ototoxicidad y nefrotoxicidad, éstos son comunes en la familia de antibióticos glicopeptídicos, como la vancomicina y teicoplanina. Por su similitud estructural, no se puede excluir el hallazgo de estos efectos adversos después de tratamientos prolongados o repetidos con dalbavancina.

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista conceptual, las infecciones complicadas de la piel y sus estructuras representan, en realidad, un amplio rango de enfermedades, que van desde aquellas infecciones graves en pacientes previamente sanos, hasta infecciones de menor severidad en pacientes con comorbilidad subyacente (8). Debido a esta heterogeneidad, y para poder abordar la evaluación clínica de nuevos antibióticos para este tipo de infección, tanto la FDA como la EMA han estandarizado los criterios de definición de la ABSSSI y han establecido parámetros clínicos para concretar aquellas situaciones en las que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad.

Así mismo se establecen, en ambos documentos, los criterios de evaluación de la eficacia terapéutica (3-5). La EMA recomienda como variable principal para evaluar la eficacia de un antibiótico el resultado clínico documentado en la visita de curación, realizada entre los días 7-14 después de finalizar el tratamiento. Este punto es elegido para asegurar la evaluación clínica en ausencia de niveles terapéuticos del antibiótico. Sin embargo, los datos presentados en los dos estudios pivotaes, DISCOVER-1 y 2, utilizaron como variable principal el resultado clínico al final del tratamiento (día 14-15). Aunque los niveles plasmáticos de dalbavancina, debido a su elevada vida media, se mantienen por encima de los niveles terapéuticos hasta 70 días después del inicio del tratamiento, la EMA finalmente aceptó la variable primaria de evaluación presentada en los 2 ensayos pivotaes al considerar el muy escaso riesgo de recaída posterior a la evaluación.

El espectro de actividad bactericida de dalbavancina respecto a los microorganismos más frecuentemente aislados en las ABSSSI, es similar al del resto de glicopéptidos y al de otros antibióticos aprobados por la EMA para esa finalidad (tigeciclina, daptomicina, linezolid y ceftarolina). (14)

La prevalencia de infección por SARM en ambos estudios pivotaes fue del 30%. En este contexto, la elección del comparador (vancomicina/linezolid) podría ser cuestionable, al considerarse los antibióticos beta-lactámicos de elección en infecciones por *S. aureus* sensible a meticilina. No obstante, y en base a que ambos estudios se llevaron a cabo en zonas de alta prevalencia SARM, podemos considerar la elección del comparador aceptable.

Ambos estudios pivotaes, DISCOVER 1 y 2, pusieron de manifiesto la eficacia de dalbavancina en términos de no inferioridad respecto al comparador (vancomicina/linezolid). Esto se cumplió tanto para la variable principal como para las secundarias (6,13).

En general, el perfil de seguridad de dalbavancina es el esperado para un antibiótico glicopéptido y resultó similar a los comparadores en ambos estudios pivotaes. Sin embargo, vancomicina y teicoplanina, se han asociado con toxicidad renal y ótica en diversos estudios (nefrotoxicidad y ototoxicidad respectivamente). En los ensayos clínicos con dalbavancina, no se ha encontrado una asociación clara entre el tratamiento con este antibiótico (a las dosis recomendadas) y la aparición de estos efectos tóxicos. Sin embargo, y debido a la similitud estructural con los antibióticos glicopéptidos, se desconoce la posibilidad de que estos efectos puedan aparecer después de tratamientos prolongados o repetidos con dalbavancina.

Por otro lado, con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización y de uso racional de antibióticos, se han generado discusiones sobre diferentes estrategias en el manejo terapéutico de este tipo de infección (15-17). En este contexto, la utilización de pautas de tratamiento antibiótico por vía parenteral inicialmente, continuadas con pautas de administración por vía oral hasta el final de tratamiento empieza a ser habitual en la práctica clínica actual, facilitando el manejo extrahospitalario del paciente (15,17). De hecho, en el diseño de ambos estudios pivotaes se tiene en cuenta la posibilidad de cambio a terapia oral con linezolid a los tres días de iniciado el tratamiento parenteral con vancomicina.

Con la introducción de este nuevo antibiótico de larga vida media, se abren nuevas opciones de manejo terapéutico para este tipo de infección, ya que, la posibilidad de administración de pautas de tratamiento parenteral en dos únicas dosis espaciadas 7 días (15,16), facilitaría el manejo extrahospitalario del paciente, en situaciones de baja adherencia al tratamiento. Dalbavancina, por sus peculiaridades farmacocinéticas, se situaría como una opción en esta última estrategia siempre que se instauren los mecanismos de seguimiento y monitorización clínica del paciente que garanticen la administración de la segunda dosis del antibiótico (15).

## CONCLUSIÓN

Dalbavancina, a la dosis de 1000 mg en el día 1 y 500 mg en día 8, ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a vancomicina (1000 mg/ 12 h/ 14 días) con posibilidad de cambio a terapia oral con linezolid (600 mg/12 h) a partir del tercer día.

Respecto al perfil de seguridad, es aceptable y similar al que presentan los comparadores.

Este antibiótico constituye una alternativa terapéutica válida al tratamiento actual con glicopéptidos y otros antibióticos comercializados para esta finalidad (daptomicina, tigeciclina, linezolid y ceftarolina), en aquellos casos de infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras en los que haya una alta sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por SARM en adultos. En aquellas situaciones clínicas en las que se plantee un tratamiento parenteral prolongado, dalbavancina, ofrecería como ventaja, su régimen de administración (dos dosis espaciadas 7 días), que potencialmente reduciría el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis.

En aquellas situaciones en las que, tras un período de hospitalización, se contemple el manejo extrahospitalario de la infección, dalbavancina constituye una alternativa terapéutica al tratamiento secuencial con linezolid oral.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. 2006. Procedimientos en microbiología clínica nº 22. Editores: Cercenado E, Cantón R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

2. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, E. Dellinger P, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: 147-159.
3. FDA Guideline ABSSSI 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf>. Accessed Oct 20, 2014.
4. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf). Accessed January 15, 2012.
5. EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf). Accessed May 01, 2014.
6. 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.
7. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR and Childs LM. Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. Am J Health-Syst Pharm. 2014; 71:621-633.
8. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:E377-E385.
9. Zervos MJ, Freeman K, Vo L, Haque N, Pokhama H, Raut M, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. J Clin Microbiol. 2012; 50:238-45.
10. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Available at: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205). Accessed Nov 17, 2014.
11. Porras Leal L, Sáenz Gutierrez A, Calderón Jiménez P, Gijón Rodríguez J. Infecciones de piel y partes blandas. Protocolos de enfermedades infecciosas, capítulo 5. URL: [http://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-5\\_5.pdf](http://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-5_5.pdf). Accessed 2009.
12. Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, Finley R, Kaye KS, Nguyen HH, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): Practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. J Emerg Med 2015; 48:508-19.
13. EPAR de Dalbavancina disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002840/WC500183871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf)
14. Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:1150-4.
15. Jenkins TC, Allison L. Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and Soft-Tissue Infections Requiring Hospitalization at an Academic Medical Center: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis. 2010; 51:895-903.



16. Nguyen HH. Hospitalist to home: outpatient parenteral antimicrobial therapy at an academic center. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S220-S223.
17. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:3-18.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y la Sociedad Española de Medicina Interna han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.