

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftarolina fosamil (Zinforo<sup>®</sup>) en el tratamiento de neumonía comunitaria e infecciones de piel y tejidos blandos

IPT, 23/2021. V1

Fecha de publicación: 5 de mayo de 2021<sup>†</sup>

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar que se manifiesta por signos y síntomas de infección respiratoria baja. También se consideran NAC las que se presentan en las primeras 48 horas del ingreso. Se excluyen de esta definición la neumonía en pacientes inmunodeprimidos, pacientes con bronquiectasias y las asociadas a cuidados sanitarios (pacientes en residencias socio-sanitarias, hospitales de día, hospitalización a domicilio, en diálisis, ingreso hospitalario reciente) por el riesgo de presentar infección por gérmenes resistentes. Se estima una incidencia que puede oscilar entre 1,6 y 13,4 casos por 1.000 habitantes/año. El 40% de los pacientes con NAC requieren ingreso hospitalario y alrededor de un 10% ingreso en una unidad de cuidados intensivos (1). La mortalidad varía entre el 5% en pacientes ambulatorios hasta el 30% en pacientes que ingresan en cuidados intensivos (2,3). Para su diagnóstico se requiere: un cuadro clínico compatible (por lo menos dos de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, aparición de tos o empeoramiento de tos crónica con aumento o cambios en el color del esputo, dolor pleurítico, disnea) y una lesión radiológica aguda no explicable por otra causa (4,5). La confirmación bacteriológica solo se consigue en el 50% de los pacientes (2,5,6). El microorganismo más frecuente en los aislamientos es el *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Durante la pasada década, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina (CA-SAMR), se ha presentado como una causa de neumonía comunitaria grave, con mayor riesgo de mortalidad comparado con todos los demás agentes productores de neumonía (7). Algunos meta-análisis y revisiones sistemáticas (8-11) han revisado la literatura para objetivar que los pacientes con NAC por *S. aureus*, tratados con ceftriaxona tienen peor respuesta clínica que los tratados con las nuevas cefalosporinas.

Ninguna antibioterapia de primera línea ha demostrado ser claramente superior a otra en el tratamiento empírico de la NAC de forma ambulatoria en los ensayos clínicos (12,13) y la selección del antibiótico o su modificación dependen de las comorbilidades del paciente, los potenciales efectos adversos (incluyendo hipersensibilidad a los mismos), la epidemiología local y la presencia de resistencia antibiótica o sospecha de patógenos específicos (ie, virus de la gripe, SARM comunitario, *M. tuberculosis*). En los pacientes ingresados con NAC, el tratamiento intravenoso las primeras horas es preferible para asegurar mayores concentraciones y disminuir la mortalidad relacionada. La antibioterapia empírica estándar de referencia suele conformarse con una combinación de cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) y un macrólido (para cubrir neumonías atípicas), aunque si el proceso NAC es grave debemos tratar de realizar una cobertura lo más amplia posible (valorando factores de riesgo para

la presencia de SAMR o *Pseudomonas*) antes de que las pruebas microbiológicas nos puedan orientar el tratamiento de forma bacteria-específica (8, 12,14).

Las infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTBs) constituyen una de las infecciones más prevalentes tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. El espectro clínico de este tipo de infecciones 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 (15). En general, se clasifican como purulentas o no purulentas y, según su gravedad, en leves, moderadas o graves (16). Bajo el concepto actual de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras [traducción del inglés: Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)], la Food and Drugs Administration (FDA) (17) 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 y abscesos cutáneos mayores. La guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para los ensayos de evaluación de antibióticos en infecciones de piel y tejidos blandos (18,19), recomienda, además, valorar la gravedad de la infección, en función de la presencia de determinados signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las IPTBS son bacterias Gram-positivas. Si bien la etiología predominante varía según el tipo de infección y su localización, en los estudios realizados en IPTBS predominan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (20,21). 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% (22) mientras que en EEUU pueden alcanzar el 50% (23). En España, la prevalencia de SARM en aislamientos de *S. aureus* de muestras invasivas resultó del 24,2% en 2018 (24). Por otro lado, la prevalencia de SARM en infecciones adquiridas en la comunidad ha aumentado significativamente en España entre 2004 y 2012, situándose en un 8,8% en el último año 2012 (25). Además de *S. aureus*, los estreptococos, especialmente *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) es otro de los microorganismos habitualmente implicado en IPTBS. 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 IPTBS requiere un abordaje multidisciplinar que incluye tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía. El tratamiento antimicrobiano, muy heterogéneo y habitualmente empírico, está condicionado por los microorganismos que colonizan el área afectada, el lugar de adquisición de la infección (hospitalaria o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos (26). 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 (22). Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guía IDSA) (16), las opciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia de exudado purulento

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de octubre de 2020.

y en la gravedad de las mismas. De esta manera, la guía IDSA, recomienda el uso de vancomicina, daptomicina, linezolid, o ceftarolina en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas o no purulentas graves de la piel y tejidos blandos (16).

Es importante en este tipo de infecciones cuyo tratamiento con alguna frecuencia no tiene una documentación microbiológica confirmatoria, el uso racional de los antibióticos, en la dosis y duración adecuadas, para evitar el desarrollo de resistencias y efectos indeseables sobre la propia flora saprofita como aconseja el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/sumate-al-pran>.

### CEFTAROLINA FOSAMIL (ZINFORO®)

Ceftarolina fosamil (Zinforo®) es una oximino-cefalosporina semi-sintética, con un espectro de acción diseñado para tener actividad frente a bacterias grampositivas resistentes como SARM, *S. aureus* resistentes o intermedios a vancomicina (SARV, SAIV), *S. aureus* resistentes a daptomicina y *S. pneumoniae* resistentes a penicilinas (SPRP) y frente a bacterias gramnegativas no resistentes (*Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. y sobre enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Morganella*). Ceftarolina desarrolla esta actividad específica uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs) 2a de *S. aureus* y PBP-2x de *S. pneumoniae*. La velocidad con la que ceftarolina fosamil actúa y, por tanto, inactiva a la PBP2x del *S. pneumoniae* resistente es 100 veces más rápida que la que presenta cefotaxima o PEN G. En cuanto al *S. pneumoniae* sensible la velocidad mostrada es 10 veces más alta con ceftarolina fosamil (27).

Dentro de los beta-lactámicos, es, junto con ceftobiprol el único fármaco de su familia con actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina.

Ceftarolina fosamil ha sido autorizado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y para el tratamiento de las infecciones agudas complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc) tanto en adultos como en población pediátrica (recién nacidos hasta 17 años de edad) (28,29).

Se presenta en forma de polvo para infusión intravenosa.

**Tabla 1. Dosis en adultos con función renal normal y aclaramiento de creatinina (CICr) > 50 ml/min\***

Indicaciones	Posología (mg/perfusión)	Tº de perfusión /Frecuencia
<u>Dosis estándar</u> Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	600 mg.	5-60 minutos/ cada 12 horas
<u>Dosis altas IPTBc confirmadas</u> o presuntamente causadas por <i>S. aureus</i> con una CMI de ceftarolina = 2 mg/L o 4 mg/L**		120 minutos/ cada 8 horas

\* Para pacientes hiperfiltradores con aclaramiento renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de perfusión de 60 minutos.

\*\* Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/L se recomienda la dosis estándar

**Tabla 2. Dosis en pacientes pediátricos con función renal normal y aclaramiento de creatinina (CICr) > 50 ml/min\***

Indicaciones	Grupo de edad	Posología (mg/perfusión)	Tº perfusión/ Frecuencia
<u>Dosis estándar</u> Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)	Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal ≥ 33 kg	600 mg	5-60 minutos /12 horas
	Adolescentes de entre 12 y < 18 años con un peso corporal < 33 kg y niños de entre ≥ 2 y < 12 años	12 mg/kg hasta máx. 400 mg	5-60 minutos /8 horas
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	Lactantes >2 meses a >2 años	8 mg/kg	5-60 minutos / 8 horas
	Neonatos desde el nacimiento hasta <2 meses	6 mg/kg	60 minutos / 8 horas
<u>Dosis alta</u> IPTBc confirm o presuntamente por <i>S. aureus</i> con CMI de ceftarolina = 2 o 4 mg/L	Adolescentes y niños ≥ 2 años y < 18 años	12 mg/kg hasta máx 600 mg	120 minutos / 8 horas
	Lactante ≥2 meses y <2 años	10 mg/kg	120 minutos / 8 horas

\* Calculado usando la fórmula de Schwartz (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) para pacientes pediátricos. Para pacientes hiperfiltradores con aclaramiento renal aumentado que reciban dosis estándar, puede ser preferible un tiempo de perfusión de 60 minutos.

\*\* Para el tratamiento de *S. aureus* para el que la CMI de ceftarolina es ≤ 1 mg/L se recomienda la dosis estándar.

Los pacientes con infecciones complicadas de la piel y de los tejidos blandos deberán tratarse de 5 a 14 días, y los pacientes con neumonía extrahospitalaria deberán seguir un tratamiento de 5 a 7 días de duración.

### Farmacología

Ceftarolina es una cefalosporina antibacteriana con actividad in vitro frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. La acción bactericida de ceftarolina es mediada a través de la unión a proteínas de unión de penicilina (PBPs) esenciales. Ceftarolina presenta actividad frente a las PBPs 1 y 3, y tiene una alta afinidad por PBP2a de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y por PBP2x de *Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina (PNSP). Además, es activa frente a *S. pyogenes* y otros estreptococos beta-hemolíticos y del grupo viridans. En bacterias gramnegativas, ceftarolina presenta actividad frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y sobre enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Morganella*, pero no mantiene actividad frente a especies productoras de betalactamasas cromosómicas o plasmídicas de tipo AmpC, bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas. Su acción anaerobica es limitada. Ceftarolina no tiene actividad frente a Pseudomonas no cubre *Acinetobacter*, ni Proteus ni los agentes productores de neumonía atípica (*Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*) (28,30).

Con ceftarolina, como con otros betalactámicos, el tiempo en que su concentración plasmática está por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo (%T > CMI) es el parámetro que mejor se correlaciona con su eficacia, efecto bactericida tiempo dependiente (40-60%ft>CMI para reducir la concentración del patógeno en 3 log). Sin embargo, tiene un efecto posantibiótico reducido.

De su farmacocinética son destacables tres puntos importantes: a) su baja unión a proteínas lo que mantiene su eficacia en pacientes con desnutrición proteica; b) un volumen de distribución similar al volumen extracelular que lo hace eficaz en el espacio intra y extravascular y no se afecta por el peso corporal; c) no tiene metabolismo hepático (enzimas CYP450) y su eliminación es fundamentalmente renal (88%) con una semivida media de eliminación de 2,5 horas en adultos.

### Eficacia

La eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil en pacientes con neumonía de la comunidad fue evaluada en los ensayos FOCUS. Son ensayos de fase III, a doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, realizados en países de cuatro continentes. Dos ensayos P903-08 (FOCUS 1) y P903-09 (FOCUS 2), diseñados para demostrar no inferioridad, donde se comparó la eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil, 600 mg cada 12 horas iv, frente a ceftriaxona en dosis de 1 gr/24 horas, durante 5-7 días en adultos ingresados con NAC y estratificados según grado de riesgo III o IV de la escala PORT (Pneumonia patient outcomes research team).

Ambos grupos de tratamiento recibieron dos dosis de claritromicina oral cada 12 horas solamente el primer día del estudio (P903-08).

Se incluyeron 591 pacientes en el primer ensayo (08) y 562 en el segundo ensayo (09) aunque finalmente el análisis de los pacientes clínicamente evaluables (CE) y los pacientes incluidos por intención de tratamiento (que recibieron al menos una dosis) que cumplieron criterios PORT III o IV (MITTE, población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia), fueron menos (Ver tabla 3).

Los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión: Neumonía confirmada radiológicamente (Rx tórax o TAC) y cuadro agudo de menos de 7 días con al menos 3 o más síntomas como tos, esputo purulento o cambio en las características del mismo, auscultación pulmonar compatible, disnea, taquipnea o saturación <90%, fiebre>38°C o hipotermia <35°C, leucocitosis >10.000 leucocitos/mm3 o leucopenia<4.500 leucocitos/mm3; y clasificación escala de riesgo PORT III o IV (>70 y >=130). Se excluyeron pacientes con tratamiento antibiótico en las 96 horas previas (con excepción de las dos dosis de claritromicina en el día 1 en los ensayos 08 y 09), pacientes con dosis de corticoides >40 mg/día de prednisona, pacientes con neumonía atípica confirmada o neumonía producida por bacterias resistentes a ceftriaxona, pacientes neutropénicos (<500 neutrófilos/mm3) o con trombopenia (<60.000 plaquetas/mm3). Tampoco incluía pacientes VIH+ con CD4<200 cél/mm3 o enfermedad pulmonar grave.

Seguindo las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, la determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) fuera mayor del -10%.

Analizando conjuntamente ambos ensayos FOCUS, los resultados muestran que en la visita de curación TOC (entre 8 y 15 días de finalizar el tratamiento) curaban el 84,3% (387 de 459) de los pacientes clínicamente evaluables (CE) que recibían ceftarolina en comparación con el 77,7% (349 de 449) que recibían ceftriaxona. De forma similar en el análisis de los pacientes MITTE, con ceftarolina curaban el 82,6% (479 de 580) frente a 76,6% con ceftriaxona (439 de 573) (31,32) (tabla 3).

En el estudio FOCUS 1, en la visita de curación TOC se curaban el 84 % de los pacientes MITTE (244 de 291) tratados con ceftarolina, frente al 78 % de los pacientes a los que se administró ceftriaxona (233 de 300; diferencia de 6,2% IC95% -0,2-12,6). En el estudio FOCUS 2, en el análisis MITTE de la visita TOC, el 81 % de los pacientes que recibieron ceftarolina se restablecieron (235 de 289), en comparación con el 75 % de los pacientes a los que se administró ceftriaxona (206 de 273; diferencia 5,9%. IC95% -1,0-12,7). Quedando así demostrada la no inferioridad de ceftarolina (31, 32).

**Tabla 3. Tasas de respuesta clínica en la visita de curación a los 8-15 días posteriores al tratamiento. (en CE y MITTE) resultados integrados de ambos ensayos FOCUS 1 y 2.**

	Respuesta clínica	Ceftarolina N=580	Ceftriaxona N= 573	Diferencia % (IC 95%)
MITTE	Curación	479 (82,6%)	439 (76,6%)	5,9 (1,4, 10,7)
	Fracaso	81 (14%)	114 (19,9%)	
	Indeterminado	20 (3,4%)	20 (3,5%)	
CE	Respuesta clínica	Ceftarolina N=459	Ceftriaxona N=449	
	Curación	387 (84,3%)	349 (77,7%)	6,7 (1,6, 11,8)
	Fracaso	72 (15,7%)	100 (22,3%)	

En cuanto a los resultados integrados de los FOCUS del sub-estudio en la población clínicamente evaluable y por intención de tratamiento con criterios PORT III o IV, en los que además se aisló de una muestra apropiada al menos una bacteria patógena clásica (población ME) destacan las diferencias en curación clínica alcanzadas con ceftarolina tanto para *S. aureus* como para *S. pneumoniae* (ver tabla 4).

**Tabla 4. Respuesta clínica en la visita de curación según patógeno en la población ME resultados de ambos ensayos FOCUS.**

Patógeno	Ceftarolina	Ceftriaxona
<i>S. aureus</i>	N=25	N=30
	Curación 18/25 (72%)	Curación 18/30 (55,5%)
<i>S. pneumoniae</i>	N=69	N=70
	Curación 59/69 (85,5%)	Curación 48/70 (68,6%)
Bacteriemia	Curación 15/21 (71,4%)	Curación 10/17 (58,8%)

Hay que significar en este subestudio que en el grupo de ceftarolina se alcanzó la curación en los 4 casos con aislamiento de *S. pneumoniae* resistente a penicilina existentes frente a tan solo dos de nueve en el grupo de ceftriaxona.

Con respecto a los pacientes pediátricos que padecían neumonía extrahospitalaria que requería hospitalización, el 88 % de los que recibieron ceftarolina se restablecieron (94 de 107), en comparación con el 89 % de los pacientes a los que se administró ceftriaxona (32 de 36). En pacientes pediátricos con neumonía extrahospitalaria complicada, el 90 % de los pacientes tratados con ceftarolina se restablecieron, frente al 100 % de los pacientes a los que se administró ceftriaxona y vancomicina (9 de 9) (33).

En cuanto a la eficacia y seguridad de ceftarolina en las infecciones bacterianas de piel y sus estructuras (IPTBc), se realizaron dos ensayos fase III, doble ciego, aleatorizados, multicéntricos, los ensayos CANVAS. Se incluyeron cerca de 700 pacientes tratados con ceftarolina sobre un total de 1378 pacientes, adultos >18 años, con IPTBc, que requirieron ingreso de al menos 5 días con terapia iv

comparando ceftarolina fosamil 600 mg/12 horas (dosis de 400 mg/12 h en caso de insuficiencia renal moderada) frente a la combinación de vancomicina 1 gramo y aztreonam 1 gramo, ambos cada 12 horas, durante 5 a 14 días. Una diferencia importante entre uno y otro ensayo fue que en el CANVAS I (P903-06) hubo más casos de celulitis que de abscesos con áreas de afectación mayores en superficie que en el CANVAS II (P903-07) donde hubo mayor número de pacientes con absceso que celulitis. Igualmente, el objetivo principal fue demostrar la no inferioridad en las tasas de curación clínica de ceftarolina respecto de la combinación, con un límite inferior del IC95% mayor de -10%, en la visita de curación (7-20 días postratamiento) tanto en los pacientes clínicamente evaluables (CE) como en el grupo de pacientes por intención de tratamiento (MITT).

Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal grave, pacientes con quemaduras de tercer grado o por encima del 5% de la superficie corporal total, pacientes que requirieron intervención quirúrgica que no se realizó en menos de 48 horas de la inclusión, pacientes con sospecha de infección por anaerobios, hongos, parásitos o virus, o con infecciones donde *Pseudomonas aeruginosa* pudiera tener papel ni pacientes con infecciones de úlceras por decúbito, úlceras de pie diabético o úlceras vasculares con osteomielitis y pacientes con necesidad de cirugía en 2 meses. También fueron excluidos de los ensayos aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento antibiótico eficaz para infecciones IPTbc durante más de 24 horas dentro de las 96 horas de la inclusión salvo que se demostrara ineficacia del mismo con evidencia microbiológica, y pacientes con fracaso de vancomicina o aztreonam o aislamiento de algún microorganismo resistente a ellos.

Las tasas de curación clínica en el CANVAS I (P903-06) en la visita de curación en el grupo de pacientes MITT fue de 86,6% para ceftarolina y 85,6% para vancomicina con aztreonam; en el grupo de pacientes CE, la tasa de curación fue de 91,1% para ceftarolina y de 93,3% para la combinación. La duración media del tratamiento en cada grupo fue de 7 días (aztreonam 4,5 días). Se demostró la no inferioridad de ceftarolina frente al comparador con un límite inferior del IC95% dentro de -7%. La tasa de fracasos con ceftarolina fue mayor (8,9%) frente al comparador (6,7%) no por efectos adversos sino debido a que en el grupo de ceftarolina más pacientes tuvieron infección persistente o nueva infección IPTbc con síntomas y signos que en el grupo de vancomicina y aztreonam. En ambos grupos de tratamiento se dieron tres recurrencias e en el periodo de seguimiento tardío (más de 3 semanas posteriores) (34).

En el CANVAS II (P903-07) donde también se demostró la no inferioridad de ceftarolina respecto de la combinación vancomicina y aztreonam, la tasa de curación clínica en la visita de curación fue de 85,1% ceftarolina frente a 85,5% la combinación en el grupo MITT y de 92,2% ceftarolina frente a 92,1% la combinación en el grupo CE. La duración media del tratamiento en ambos grupos fue de 6,5 días (aztreonam 3,5 días).

En ambos ensayos CANVAS I y II, analizando los datos agrupados de curación clínica encontramos que el 91,6% de los pacientes clínicamente evaluables que recibieron ceftarolina se restablecieron (559 de 610), en comparación con el 92,7% de los pacientes a los que se administró la combinación de vancomicina y aztreonam (549 de 592). Igualmente, en ambos ensayos, los resultados agregados en la población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia (MITTE) mostraron que el 85,8 % de los pacientes que recibieron ceftarolina se curaron (595 de 693), en comparación con el 85,6 % de los pacientes a los que se administró la combinación de vancomicina y aztreonam (586 de 685) (35).

**Tabla 5. Resultados de tasas de curación (nº pacientes curados/total de pacientes [%]) en los pacientes clínicamente evaluables (CE) en la visita de curación y por subgrupos según tipo de infección y comorbilidades. Datos agrupados CANVAS I y II**

Subgrupos	Ceftarolina	Vancomicina + aztreonam	Diferencia % (IC 95%)
CE todos	559/610 (91,6)	549/592 (92,7)	-1,1 (-4,2 a 2,0)
Celulitis	213/229 (93)	222/243 (91,4)	1,7 (-3,4 a 6,7)
Absceso	184/202 (91,1)	177/188 (94,1)	-3 (-8,5 a 2,3)
Herida infectada	73/84 (86,9)	65/73 (89)	-2,2 (-12,8 a 8,7)
Úlcera infectada	48/53 (90,6)	47/50 (94)	-3,5 (-15,7 a 8,3)
Quemad. infectada	25/25 (100)	18/18 (100)	0,0 (-13,6 a 17,9)
Morded. infectada	9/9 (100)	9/9 (100)	0,0
Diabetes	96/110 (87,3)	100/110 (90,9)	-3,5 (-12,2 a 5)
En. Vascular periférica	80/90 (88,9)	75/84 (89,3)	-0,2 (-10 a 9,7)
Bacteriemia	22/26 (84,6)	21/21 (100)	15,4 (-33,8 a 1,5)
<i>S. aureus</i>	16/18 (88,9)	9/9 (100)	-11,1 (-33,2 a 5,7)
SAMR	6/7 (85,7)	2/2 (100)	-14,3 (-53,5 a 58,4)

Las tasas de respuesta microbiológica, valoradas clínicamente, en erradicación o persistencia del patógeno inicial, fueron para infecciones monomicrobianas por grampositivos, del 93,75% para ceftarolina y del 93,72% para vancomicina con aztreonam. Para infecciones monomicrobianas por gramnegativos, ceftarolina tuvo respuestas desfavorables con una tasa de curación de 82,14% mientras que en la combinación la tasa de respuesta fue del 100%.

Posteriormente, un estudio realizado en pacientes pediátricos con infección complicada de la piel y de los tejidos blandos, el 94 % de los pacientes que recibieron ceftarolina se curaron (101 de 107), en comparación con el 87 % de los pacientes que recibieron vancomicina o cefazolina, con o sin aztreonam (44 de 52). Ceftarolina mostró resultados favorables tanto en la visita de curación clínica (TOC) como en erradicación microbiológica (88,9% vs. 57,1% del comparador) en pacientes con infección por SAMR (36).

#### Seguridad

Los datos de seguridad se extraen de los más de 1600 pacientes adultos tratados con ceftarolina en los ensayos clínicos fase III. La mayoría de los efectos adversos recogidos de los ensayos y notificados son leves o de moderada gravedad y reversibles con la discontinuación del tratamiento. Las tasas de discontinuación de ceftarolina asociadas a un efecto adverso están en torno al 4%, sin diferencias con los comparadores.

La diarrea es el efecto adverso más frecuente, seguido de cefalea, náuseas, prurito e insomnio, mientras que las reacciones de

hipersensibilidad son la causa más frecuentemente descrita de discontinuación o abandono del tratamiento. Todos los casos que padecieron este efecto adverso pertenecían a los ensayos de IPTBc, donde ceftarolina se administró durante más tiempo, sugiriendo que el riesgo de exantema por hipersensibilidad está muy relacionado con la duración de la exposición a ceftarolina (más de tres semanas). Por ello, como con otras cefalosporinas, ceftarolina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad clínicamente confirmada a betalactámicos o a otras cefalosporinas. Respecto a la toxicidad hematológica, en los ensayos y estudios posteriores no se han documentado mayores tasas de anemia hemolítica ni trombocitopenia ni hipoprotrombinemia respecto a los comparadores. Ceftarolina se elimina por riñón y en menos del 1% de pacientes puede reducir el aclaramiento de creatinina (incluso por encima del 50%). Los pacientes con insuficiencia renal avanzada fueron excluidos de los ensayos fase III, por lo que se deben vigilar tanto el riesgo de nefrotoxicidad, cuando la utilicemos junto a otros fármacos nefrotóxicos, como la aparición de convulsiones en pacientes con función renal alterada.

Ceftarolina no es inductora ni inhibe la enzima citocromo P450 y no tiene metabolismo hepático por lo que no se esperan interacciones por esta vía, sin embargo, puede producir aumento de transaminasas y se debe vigilar la toxicidad hepática. No se han descrito interacciones clínicamente destacables con otros medicamentos. Tampoco se han descrito diferencias en cuanto a género y edad joven o avanzada. La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos y en neonatos está basada en los datos de seguridad de 4 ensayos en los cuales 227 pacientes de 2 meses a 17 años de edad con IPTBc o NAC y 34 pacientes con edades comprendidas desde el nacimiento hasta menos de los 60 días recibieron ceftarolina (37). En general, el perfil de seguridad en estos pacientes fue similar al observado en la población adulta.

Las diferencias en cuanto a efectos adversos más frecuentes en los pacientes diabéticos tratados con ceftarolina incluidos en los ensayos de fase III de IPTBc, no han sido metodológicamente confirmadas (35).

No hay datos para el uso seguro de ceftarolina durante la lactancia y aunque como otras cefalosporinas, ceftarolina es un fármaco probablemente seguro (categoría B) en la mujer embarazada, se deben sopesar riesgos-beneficios a la hora de prescribirlo.

## DISCUSIÓN

### Ensayos en NAC

Los dos ensayos realizados demostraron no inferioridad de ceftarolina frente a ceftriaxona a dosis de 1 gramo al día. Las tasas de curación en el análisis poblacional, objetivo primario, fueron ligeramente más altas en términos numéricos para cada tratamiento en el ensayo P903-08 que en el P903-09. La mayoría de los pacientes fueron incluidos desde centros europeos. Los promotores del ensayo, argumentan que a pesar de que la dosis de 1 gramo de ceftriaxona al día no era la más adecuada para la indicación clínica establecida, una tasa de respuesta clínica alta en el grupo del comparador, apoya con más fuerza la no inferioridad de ceftarolina frente a ceftriaxona. Pero si consideramos que esas diferencias en las poblaciones CE y MITTE se hubieran igualado dando una dosis más alta de ceftriaxona, la no inferioridad de ceftarolina se mantendría igualmente, aunque para pacientes con riesgo PORT III o IV, ceftriaxona nunca hubiera alcanzado tasas de respuesta favorable tan altas, tal como indican otros trabajos previos.

Hay que reseñar que en el ensayo clínico ASIA-CAP (38) realizado en pacientes asiáticos, se demostró superioridad de ceftarolina fosamil 600 mg cada 12 horas iv frente a ceftriaxona en dosis de 2 gr/24 horas durante 5-7 días en adultos ingresados con NAC y estratificados según grado de riesgo II o IV en la escala PORT. En este ensayo, no se permitió el uso de antimicrobianos en las 96 horas previas a la aleatorización. Los resultados de este ensayo ofrecen grandes diferencias en las tasas de curación: 84% de los pacientes clínicamente

evaluables (CE) que recibían ceftarolina en comparación con el 74% que recibían ceftriaxona [diferencia 9,9% (2,8 a 17,1)].

En los 1.241 pacientes incluidos en los ensayos FOCUS fase III, en neumonía comunitaria con criterios de gravedad PORT III-IV, la mayor tasa de respuesta clínica en la visita de curación de ceftarolina (a los 8-15 días después de la última dosis), tanto en la población por intención de tratar modificada del análisis de eficacia (MITTE) como en los pacientes clínicamente evaluables (CE), se mantuvo por encima del comparador en la visita al final del tratamiento, confirmando la hipótesis de no inferioridad de ceftarolina. La tasa global de éxito evaluable (clínica y radiográficamente) en la visita de curación también fue mayor para ceftarolina (86,6% frente a 78,2% en el 08; 81,7% frente a 77,2% en el 09). Los resultados de los subestudios clínicos, fueron ligeramente favorables a ceftarolina, destacando una diferencia mayor en pacientes fumadores activos (87% ceftarolina vs. 66% ceftriaxona) y en la población que no había recibido tratamiento previo alguno. En ambos ensayos, en las poblaciones con resultados microbiológicos evaluables, ceftarolina fosamil demostró eficacia similar e incluso superior al comparador, a pesar de que el número de pacientes que cumplían estos criterios no superó la centena en ninguno de los grupos. Estos resultados analizados a la inversa, en los pacientes donde no se obtuvo demostración microbiológica de agente causal de la neumonía (que fueron mayoritarios), señalan que ceftarolina fue eficaz en aquellos casos donde se utilizó de forma empírica. Su excelente actividad in vitro frente al principal agente causal de la neumonía comunitaria, favorece su uso en esta indicación (globalmente se aisló *S. pneumoniae* en el 41,7% de pacientes con un patógeno (24% en cultivo y 18% detección antígeno urinario, siendo 13 de los 80 cultivados resistentes (4 a ceftarolina y 9 a ceftriaxona) sin que las diferencias pudieran atribuirse directamente a cambios en la CMI de ambos fármacos.

### Ensayos en IPTBc

Hay que señalar que los pacientes que se incluyen en los ensayos con infecciones de piel y sus estructuras, no suelen presentar una sintomatología sistémica muy florida y que además muchos de ellos reciben previamente pautas antibióticas diversas, no bien documentadas, que además de ser factor de confusión, se asocian con evolución clínica más grave (mayor leucocitosis, SRIS). Por otro lado, considerando *S. aureus* como un patógeno principal, las diferencias en su virulencia en función de que la cepa produzca o no leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), también puede ser un factor de confusión (grupo ceftarolina 44,6% LPV+ con 101 SARM y 60 SAMS y grupo comparador 43,1% LPV+ con 77 SARM y 68 SAMS). Sin embargo, se tuvo que hacer un ajuste retirando de los resultados europeos los que se recogieron en Polonia (desviación mayor).

La no inferioridad de ceftarolina frente al comparador, objetivo principal, en infecciones de piel y estructuras adyacentes quedó demostrada en estos dos ensayos que no estuvieron libres de críticas sobre la distribución de pacientes con respuesta no favorable (fallo) e indeterminada. De esa manera, contabilizando los fallos del tratamiento y los de respuesta indeterminada igualmente como fallos, los grupos fueron comparables numéricamente (de otra forma, el grupo de vancomicina y aztreonam tendría mayor número de resultados indeterminados, no computables como fallos). Por otro lado, la dosis de aztreonam de 1 g cada 12 horas también es cuestionable porque en condiciones de gravedad sería más aconsejable haber utilizado 1 g cada 8 horas o 2 g cada 12 horas. Sin embargo, en los análisis por subgrupos, las diferencias son mínimas a favor del grupo comparador en mayores de 65 años, en mujeres y en el subgrupo de mayor gravedad de la infección (numéricamente no representativas).

En el ensayo P903-06 (CANVAS I), el grupo de pacientes clínicamente evaluables (CE) con vancomicina y aztreonam, en la visita de curación (TOC) pierden un 4% más de pacientes que los clínicamente evaluables con ceftarolina. Además, en la visita de fin de tratamiento respecto a la visita de curación, el grupo de ceftarolina

recuperó mayor número de pacientes (10 frente a 2; +8) con curación clínica evaluable (CE, pacientes clínicamente evaluables) que el grupo de vancomicina y aztreonam y con mayor diferencia que en los grupos por intención de tratamiento (18 frente a 16; +2). Todo esto nos hace reflexionar acerca de que las tasas de respuesta pudieran haber sido algo más elevadas en el grupo comparador sin menospreciar la posibilidad de que las pérdidas fueran atribuibles a efectos adversos de la combinación comparadora más que a una infra-dosificación de los antibióticos (a pesar de que no se exigieron niveles de vancomicina).

Globalmente, de los 1.396 pacientes aleatorizados en los ensayos de infecciones bacterianas en piel y sus estructuras, los sub-estudios realizados en infecciones polimicrobianas (mordeduras, quemaduras, heridas úlceras y abscesos, se excluyeron infecciones del pie diabético) con predominio de gramnegativos han producido resultados numéricamente más favorables a la combinación de vancomicina y aztreonam que a ceftarolina, aunque sin diferencias significativas. A pesar de que la dosis de aztreonam pueda ser para algunas de estas infecciones, inadecuada, su espectro bactericida frente a *Pseudomonas* ofrece una ventaja que ceftarolina no posee. Por otro lado, muchas de estas infecciones pueden estar producidas por bacterias gramnegativas portadoras de mecanismos de resistencia que necesiten más largo tratamiento o dosis más altas. Es posible que, en situaciones sistémicas graves, sea necesario administrar ceftarolina a dosis más altas o con tiempos de infusión más prolongados, debido a sus características farmacocinéticas (amplio volumen de distribución).

## CONCLUSIÓN

Ceftarolina fosamil (600 mg/12 horas/5-7 días) administrado vía intravenosa ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, en base a criterios de no inferioridad, frente a ceftriaxona (1 g/24 horas/5-7 días). En este ámbito y en función de los datos epidemiológicos y clínicos, deberá combinarse con un antibiótico con actividad frente a bacterias productoras de neumonía atípica de forma empírica hasta descartar la existencia de las mismas. Ceftarolina ha demostrado buena actividad bactericida frente a los principales agentes causales como neumococos, estreptococos, *S. aureus* y enterobacterias comunitarias, tanto en población adulta con criterios de gravedad como pediátrica que necesiten ingreso hospitalario. Su formulación no permite su utilización de forma ambulatoria, aunque puede formar parte de una estrategia de tratamiento empírico inicial en pacientes con criterios de gravedad como alternativa al tratamiento actual (ceftriaxona, amoxicilina-clavulánico) con o sin macrólidos o quinolonas. En casos de neumonía grave con afectación sistémica, la posibilidad de poder utilizar ceftarolina fosamil en perfusión más prolongada de 1 hora e incluso en perfusión continua debe ser contemplada. Igualmente, podría indicarse en el tratamiento de neumonías asociadas a procesos gripales o víricos, como sobreinfecciones, que confieran especial gravedad clínica (siempre que no requieran ingreso en unidades de cuidados intensivos). En el caso de sospecha de sobreinfección bacteriana en pacientes infectados por SARS-Cov-2, el Ministerio de Sanidad recomienda el uso de ceftarolina como alternativa en el tratamiento antibiótico empírico de los pacientes hospitalizados o ingresados en unidades de cuidados intensivos (39).

En las infecciones de piel y tejidos blandos, ceftarolina fosamil (600 mg/12 horas/7 días) ha demostrado eficacia en términos de no inferioridad, comparado con la combinación (vancomicina 1 g/12 horas más aztreonam 1 g/12 horas/7 días).

Los casos de neumonía bacteriémica y muchos de bacteriemia secundaria a infección de piel y partes blandas recogidos en los ensayos fase III, aunque escasos en número, han proporcionado resultados alentadores en cuanto a respuesta clínica favorable con ceftarolina fosamil. Se necesita una evidencia mayor de la actualmente publicada para conocer su papel en bacteriemia y endocarditis infecciosa, sobre todo en casos de *S. aureus* y su efecto en combinación con otros antibióticos anti-estafilocócicos (daptomicina, fosfomicina...). Cabe

señalar que en los ensayos de NAC y IPTBc, el tratamiento con ceftarolina mostró mayor rapidez de respuesta frente a la infección (evaluada al cuarto día de tratamiento) que el comparador, lo cual podría ser clave para evitar complicaciones a distancia en los procesos de bacteriemia y endocarditis.

El perfil de seguridad de ceftarolina fosamil ha resultado aceptable en los diferentes ensayos clínicos para la duración del tratamiento observada y en línea con otros antibióticos de su clase. Los eventos adversos son en su mayoría de carácter leve y no conllevan discontinuación del tratamiento. La alteración de la función renal moderada o grave requiere el ajuste de dosis adecuada.

En la neumonía adquirida en la comunidad, el uso de ceftarolina fosamil de forma empírica, debe realizarse de forma combinada con otro antibiótico para cubrir agentes de neumonía atípica. Su uso se restringirá a pacientes con criterios de ingreso, sobre todo si existen pruebas directas o indirectas (antígeno en orina, cultivo secreciones) de la presencia de *S. pneumoniae* o *S. aureus*. La prescripción de ceftarolina en NAC moderada grave que requiere ingreso hospitalario, debe contemplarse dentro de un marco de vigilancia y control de su uso por equipos PROA para garantizar la adecuación a la epidemiología local y el uso racional de los antibióticos, asegurando además un correcto desescalado en función de resultados microbiológicos a las 24-48 horas del ingreso. En las infecciones que se sospeche la presencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o *Pseudomonas*, se valorará el uso de otras alternativas. Por otro lado, este antibiótico constituye una alternativa terapéutica válida al tratamiento actual con glicopéptidos, tigeciyclina o daptomicina, 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 y niños, que requieran ingreso como tratamiento inicial de alta eficacia, con seguridad equivalente y mayor conveniencia. Hay que considerar su uso combinado reforzado con otros antibióticos activos frente a gramnegativos en aquellos casos de abscesos polimicrobianos y en infecciones de piel y sus estructuras en pacientes inmunodeprimidos (sospecha de gramnegativos multirresistentes).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia resolvió la no inclusión en la prestación farmacéutica del SNS de ZINFORO® (ceftarolina), en la indicación de tratamiento de la Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)*

*Así mismo, en la indicación de infecciones de piel y tejidos blandos, la Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha incluido en la prestación farmacéutica del SNS la indicación de ZINFORO® (ceftarolina) para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc) en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos.*

*Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos, conforme a la restricción actual: con sospecha de *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, en los cuales el uso de vancomicina haya fracasado previamente, no haya sido tolerado o sea inadecuado*

## REFERENCIAS

1. Torres A, Barberan J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140 (5):223.e1-19.
2. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68: 1057-65.

3. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014; 371(17):1619–28.
4. Durrington H. Recent changes in the management of community acquired pneumonia in adults. *BMJ*. 2008; 336 (7658):1429-33.
5. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):543-58
6. Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6722.
7. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 300–9.
8. Eljaaly K, Wali H, Basilim A, Alharbi A, Asfour HZ. Clinical cure with ceftriaxone versus ceftaroline o ceftobiprole in the treatment of staphylococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Antimicrob Agents* 2019; 54: 149-153.
9. Sotgiu G, Aliberti S, Gramegna A, Mantero M, Di Pascuale M, Trogu F, Saderi L, Blasi F. Efficacy and effectiveness of ceftaroline fosamil in patients with pneumoniae: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Res* 2018; 19: 205.
10. Welte T, Kantecki M, Stone GG, Hammond J. Ceftaroline fosamil as a potential treatment option for Staphylococcus aureus community-acquired pneumoniae in adults. *Intern J Antimicrob Agents* 2019; 54: 410-422.
11. Rosanova MT, Aguilar PS, Sberna N, Lede R. Efficacy and safety of ceftaroline:systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infect Dis* 2019; 6:1-13.
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:e45.
13. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, et al. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD002109.
14. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico Menéndez R, Cilloniz C, España PP, Almirall J, Uranga A, Méndez R, Rigau D, Torres A. Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2020 Update. *Arch Bronconeumol*. 2020 Mar;56 Suppl 1:1-10.
15. 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.
16. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, 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.
17. FDA Guideline ABSSSI 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/./Guidances/ucm071185.pdf> Accessed October 20, 2014.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR and Childs LM. Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health-Syst Pharm* 2014; 71:621-633.
22. 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(9):E377-E385.
23. Zervos MJ, Freeman K, Vo L, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(2):238-45.
24. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>
25. Vindel A, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bouza E, Cercenado E. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Spain: 2004-12. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2913-2919.
26. Porras Leal L, Sáenz Gutiérrez A, Calderón Jiménez P, Gijón Rodríguez J. Protocolos SEMI infección de piel y partes blandas capítulo 5, 2009.
27. Zervorsen A, Zapun A, Frère JM, et al. Inhibition of Streptococcus pneumoniae Penicillin-Binding Protein 2x and Actinomadura R39 DD-Peptidase Activities by cerfatoline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jan;57(1):661-3).
28. European Medicines Agency. Authorisation details. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinforo>
29. European Medicines Agency. Authorisation details. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000769-pip01-09-m08>
30. Casapao AM, Steed ME, Levine DP, Rybak MJ. Ceftaroline fosamil for community-acquired bacterial pneumoniae and acute bacterial skin and skin structure infection. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(8): 1177-1186.
31. File TM, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trials and clinical safety. *Clin Infect Dis* 2012; (suppl 3):S173–80.
32. File TM, Low DE, Eckburg PB. Integrated Analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: Randomized, Doubled-Blinded, Multicenter Phase 3 Trials of the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil versus Ceftriaxone in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(12):1395–1405
33. Blumer JL, Ghonghadze T, Cannavino C. A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Ceftaroline Compared With Ceftriaxone Plus Vancomycin in Pediatric Patients With Complicated Community-acquired Bacterial Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* . 2016 Jul;35(7):760-6
34. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T; CANVAS 1 investigators. . CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: iv41–51



35. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, Das AF, Thye D. Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection. *Clin Infect Dis.* 2010;51:641–650
36. Korczowski B, Antadze T, Giorgobiani M, Stryjewski ME, Jandourek A, Smith A, O'Neal T, Bradley JS. . A Multicenter, Randomized, Observer-blinded, Active-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline Versus Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:e239–e247
37. Bradley J.S, et al. Phase 2 Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Ceftaroline Fosamil in Neonates and Very Young Infants With Late-onset Sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2020 May;39(5):411-418.
38. Zhong NS, Sun T, Zhuo C. ASIA CAP. Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of ASIAN patients with Community-Acquired. *Lancet Infect Dis.* 2015;15: 161-71
39. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. Versión 18 de junio de 2020. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.  
[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf) Fecha de último acceso: 31 de Agosto de 2020

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Juan Manuel García-Lechuz Moya**

Médico Adjunto del Servicio de Microbiología. Coordinador PROA del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

### **Servicio Aragonés de Salud**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Medicina Interna, el Foro Español de Diabetes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.