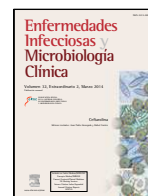




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Papel de ceftarolina en infecciones de piel y partes blandas

José Miguel Cisneros<sup>a,\*</sup> y José Barberán<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Montepríncipe, Universidad CEU-San Pablo, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Infecciones de piel y partes blandas  
*Staphylococcus aureus*  
Ceftarolina  
*Staphylococcus resistente a la meticilina*

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) son relativamente comunes. La mayoría suelen ser leves, pero ocasionalmente pueden ser graves, por lo que requieren ingreso en el hospital para tratamiento antimicrobiano intravenoso y, con relativa frecuencia, quirúrgico. Cualquier microorganismo puede producir estas infecciones, pero *Staphylococcus aureus* es el más frecuente. Tradicionalmente, las bacterias causantes de las IPPB adquiridas en la comunidad han sido sensibles a los antimicrobianos, pero esta situación ha cambiado con la diseminación de las resistencias microbianas a la comunidad, como ha ocurrido en muchos países con el incremento de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Estos cambios hacen más difícil el tratamiento empírico y aumentan el riesgo de que la monoterapia sea insuficiente para cubrir todas las posibilidades diagnósticas de las IPPB. En ese marco epidemiológico, ceftarolina, por su actividad frente a SARM, permite realizar el tratamiento empírico de las IPPB con monoterapia.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Role of ceftaroline in skin and soft tissue infections

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Skin and soft tissue infections  
*Staphylococcus aureus*  
Ceftaroline  
Methicillin-resistant *Staphylococcus*

Skin and soft tissue infections (SSTI) are relatively common. Although most of these infections are mild, a few are severe, requiring hospital admission for intravenous antimicrobial therapy and, fairly frequently, surgery. These infections can be produced by any microorganism, but the most frequent is *Staphylococcus aureus*. Traditionally, the bacteria causing community-acquired SSTI have been sensitive to antimicrobial agents but this situation has changed with the dissemination of community-acquired microbial resistance, as has occurred in many countries with the increase in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). These changes complicate empirical therapy and increase the risk of monotherapy being insufficient to cover all the diagnostic possibilities of SSTI. Within this epidemiological framework, ceftaroline, because of its activity against MRSA, can be used as empirical monotherapy for SSTI.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) se definen como aquellas que asientan en la epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo (fascia superficial), músculo o fascia profunda. Bajo este concepto hay un amplio abanico de cuadros infecciosos de muy distinta expresividad clínica y gravedad que dificulta su clasificación<sup>1</sup>. La mayoría son leves, son atendidos en atención primaria o urgencias y no

requieren hospitalización, pero otros pueden poner en peligro el miembro afectado e incluso la vida del paciente, en particular cuando intervienen toxinas o se produce necrosis tisular<sup>2</sup>.

### Etiología de las infecciones de piel y partes blandas

Las IPPB son una de las infecciones más prevalentes, ya que la superficie cutánea está en contacto con el medio externo y cualquier solución de continuidad permite la entrada a los tejidos subyacentes de los microorganismos que colonizan la piel y del exterior<sup>1,3-5</sup>. La diseminación hematogena es mucho menos frecuente (ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*, exantema por *Neisseria meningitidis*).

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcisnerosh@gmail.com (J.M. Cisneros).

*gittidis*)<sup>6</sup>. La lesión tisular puede ser *in situ* a través de los mecanismos clásicos (respuesta inflamatoria, disfunción o destrucción celular y producción de toxinas), pero también a distancia por medio de toxinas (síndrome de la piel escaldada por *Staphylococcus aureus* o escarlatina por *Streptococcus pyogenes*) o alteraciones de la coagulación (meningococemia). La evolución y el pronóstico de la infección están condicionados por las características del microorganismo (virulencia, tamaño del inóculo y sinergia bacteriana entre aerobios y anaerobios) y del huésped (alteraciones del flujo sanguíneo y linfático, fenómenos inflamatorios locales, presencia de cuerpos extraños, edad avanzada y comorbilidad) y la adecuación del tratamiento<sup>6</sup>.

Desde el punto de vista etiológico, cualquier microorganismo puede producir este tipo de infecciones y muchas de ellas son poli-microbianas. Sin embargo, *S. aureus* es el agente más prevalente, lo cual está en relación con su colonización cutaneomucosa, seguido de *Streptococcus spp.*, enterobacterias y anaerobios (*Bacteroides* del grupo *fragilis* y *Clostridium spp.*). En algunos estudios de vigilancia llega a suponer cerca del 40% del total de microorganismos<sup>7</sup>. Asimismo, *S. aureus* es la primera causa de algunas infecciones como impétigo, foliculitis, forúnculo, ántrax, hidrosadenitis supurativa, celulitis, abscesos musculares e infección de la herida quirúrgica. Además, también se ha aislado en algunas fascitis necrosantes y en las infecciones por mordedura<sup>1,8</sup>.

### Aproximación terapéutica de las infecciones de piel y partes blandas

La aproximación terapéutica a las IPPB conlleva la determinación de las formas complicadas en razón de su extensión y profundidad, la presencia de necrosis, afección sistémica, neutropenia y quemaduras, y de la coexistencia de comorbilidades<sup>6</sup>. Hay que sospechar *S. aureus* en caso de infecciones localizadas y supurativas, a diferencia de las estreptocócicas, que tienden a extenderse rápidamente<sup>6</sup>. *S. aureus* se debe considerar en los casos de celulitis, abscesos musculares e infecciones de la herida quirúrgica, úlceras y mordeduras<sup>6</sup>. En los últimos años, en Estados Unidos se han descrito IPPB con tendencia a la necrosis producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a metilina (SARM) de origen comunitario productoras de la leucidina de Pantón-Valentine. En España, su aparición es esporádica<sup>9-13</sup>.

Como los cuadros producidos por *S. aureus* sensible a metilina (SASM) y SARM son indistinguibles desde el punto de vista clínico hay que recurrir a los factores de riesgo para sospechar la presencia de un SARM: a) colonización o infección previa del paciente por este microorganismo; b) prevalencia de la infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización > 10%, y c) si se cumplen 2 o más de los siguientes aspectos: a) ingreso hospitalario en el último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario con epidemia de SARM; b) tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos; c) paciente mayor de 65 años, y d) enfermo en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica<sup>14,15</sup>. Estas consideraciones son importantes en las infecciones graves por SARM, ya que el tratamiento inicial inapropiado se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte, aumento de la estancia hospitalaria y del coste sanitario<sup>16-18</sup>.

El tratamiento antimicrobiano de las IPPB por *S. aureus* se ha complicado por el incremento progresivo de la resistencia a la metilina desde su primera descripción en 1961. En nuestro país, la tasa actual de SARM ronda el 30%, aunque hay notables variaciones entre centros<sup>19,20</sup>. Este mecanismo de resistencia, generalmente causado, aunque no de forma exclusiva, por la presencia del gen *mecA* que codifica una PBP2 adicional denominada PBP2a, supone una resistencia cruzada a todos los betalactámicos con la excepción de ceftarolina<sup>21-24</sup>. Asimismo hay que destacar que *S. aureus* en biopelículas y las variantes de colonia pequeña (SCV), sobre todo cuando son intracelulares, suelen ser menos sensibles a los betalactámicos que los fenotipos normales<sup>25,26</sup>. Por último, la eficacia de cloxacilina frente a

SASM es significativamente menor cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina es  $\geq 1$  mg/l<sup>27</sup>.

Por otro lado, el incremento en la utilización de vancomicina en las últimas décadas ha permitido conocer mejor su efecto sobre *S. aureus*. En infecciones como la neumonía, la bacteriemia y la endocarditis por SASM ha mostrado un riesgo significativamente mayor de mortalidad, fracaso clínico o recidiva que las penicilinas isoxazólicas o la cefazolina<sup>28-30</sup>. Y en estudios observacionales de algunas infecciones producidas por SARM (bacteriemia, neumonía y osteoarticulares), la tasa de fracasos es > 30%<sup>31</sup>.

La resistencia de alto nivel (CMI  $\geq 16$  mg/l) a vancomicina mediada por el gen *vanA* es rarísima y no se ha diseminado<sup>32</sup>. Pero sí es más frecuente hallar los aislados denominados VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*) con resistencia de nivel intermedio (CMI de 4-8 mg/l) debido a un engrosamiento de la pared bacteriana, de las que más del 70% suelen ser tolerantes a vancomicina<sup>33</sup>. Las cepas hetero-VISA no se detectan de forma rutinaria en el laboratorio de microbiología en los métodos de estudio de sensibilidad, ya que se utilizan inóculos bacterianos de  $10^4$ - $10^5$  UFC y tiempos de cultivo cortos, y son consideradas sensibles (CMI  $\leq 2$  mg/L)<sup>34</sup>. En estos momentos, con el punto de corte de  $\leq 2$  mg/l, casi todas las cepas de *S. aureus* son sensibles a vancomicina. Sin embargo, pequeños aumentos en la CMI para vancomicina (CMI > 1 mg/l), determinada por métodos de gradiente en tira (p. ej., Etest), se han relacionado con un mayor riesgo de fracaso clínico y mortalidad<sup>35</sup>.

Linezolid ha mostrado igualdad a cloxacilina y superioridad frente a vancomicina en las IPPB<sup>36</sup>. Por su capacidad para inhibir la producción de toxinas, como clindamicina y daptomicina, es un antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por cepas de SARM productoras de la toxina de Pantón-Valentine<sup>37</sup>. Pero se han detectado resistencias en *S. aureus*, sobre todo en SARM, relacionadas con mutaciones en proteínas ribosomales (L3 y L4) o en la secuencia del 23S ARN, y por la adquisición del gen *cfr* responsable de metilación del 23S ARN<sup>38-40</sup>.

### Experiencia clínica de ceftarolina en las infecciones de piel y partes blandas

Ceftarolina está indicada en pacientes adultos para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (<http://www.ema.europa.eu/>). El fundamento clínico para esta indicación se basa en 3 ensayos clínicos, 2 en fase III, los estudios denominados CANVAS<sup>41,42</sup>, y 1 en fase II<sup>43</sup>.

El ensayo en fase II, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, comparó ceftarolina con vancomicina  $\pm$  aztreonam en 100 pacientes adultos en una proporción 2:1. El objetivo primario fue la curación clínica a los 8-14 días del final del tratamiento, y el secundario la curación microbiológica. Los resultados fueron similares para ambos objetivos. *S. aureus* fue el microorganismo más común, el 75%, y en el 23% de los casos era resistente a metilina<sup>43</sup>.

Los estudios CANVAS 1<sup>41</sup> y CANVAS 2<sup>42</sup> tienen una distribución geográfica muy amplia, han sido realizados en 111 centros de Europa, Estados Unidos y Sudamérica<sup>44</sup>. Su diseño es idéntico: son fase III, aleatorizados y doble ciego, y comparan ceftarolina frente a vancomicina más aztreonam en el tratamiento de las IPPB. El objetivo principal es determinar la no inferioridad de ceftarolina comparando la tasa de curación clínica. En ninguno de ellos se precisa el lugar de adquisición de la infección (comunitario o nosocomial).

Las dosis administradas de ceftarolina fueron 600 mg intravenosos (i.v.)/12 h, y de vancomicina y de aztreonam, ambos 1 g/12 h. La duración del tratamiento fue de entre 5 y 14 días. La evaluación de la curación clínica se realizó a los 8-15 días tras la última dosis de tratamiento.

Los criterios de inclusión de estos estudios definen la IPPB grave como la que requiere al menos 5 días de tratamiento i.v. a juicio del médico, y que presenta al menos 3 de los siguientes signos de infec-

ción: secreción purulenta, eritema, fluctuación, calor local, dolor a la palpación, fiebre o hipotermia, y leucocitosis ( $> 10.000$  leucocitos/ $\mu$ l) o neutrofilia ( $< 10\%$  PMN).

También incluyen pacientes con IPPB que presentan: a) afectación profunda de los tejidos blandos, o que requieren tratamiento quirúrgico, como la infección de la herida con drenaje purulento o seropurulento, o con un área de celulitis  $\geq 5$  cm, o un gran absceso con área de celulitis  $\geq 2$  cm, o una úlcera infectada, o una celulitis con una superficie  $\geq 10$  cm<sup>2</sup>; b) celulitis o absceso en la extremidad inferior en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento, o con enfermedad vascular periférica. Y excluyen las IPPB con fascitis necrosante, gangrena u osteomielitis. Y los pacientes con insuficiencia renal grave: aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min. La infección de la herida quirúrgica no está recogida entre los criterios de inclusión ni de exclusión y tampoco aparece en los resultados.

El reclutamiento fue de 1.378 pacientes adultos, de los cuales 693 recibieron tratamiento con ceftarolina y 885 con vancomicina más aztreonam. Las características basales de ambos grupos, que fueron semejantes, se muestran en la tabla 1. Destaca la elevada frecuencia de obesidad y de tratamiento antimicrobiano previo, la celulitis y el absceso como las formas más comunes de presentación clínica, la localización predominante de la infección en los miembros inferiores, y la escasa frecuencia de bacteriemia y de tratamiento quirúrgico urgente.

La etiología de las IPPB se muestra en la tabla 2. Lo más destacado, desde la perspectiva epidemiológica de nuestro país, es la elevada frecuencia de SARM (26%), considerando que no se incluyeron las infecciones de la herida quirúrgica ni las del pie diabético, ni los pacientes con insuficiencia renal grave, que son los principales factores de riesgo para SARM. En 2 ensayos clínicos previos en IPPB con telavancina y ceftobiprole, la frecuencia de SARM fue también muy elevada, del 29 y el 21%, respectivamente<sup>45,46</sup>. Por lo demás, los datos microbiológicos confirman la irrelevancia de las bacterias anaerobias en esta infección.

Los resultados referidos a la curación clínica y microbiológica se muestran en la tabla 3. La tasa de curación clínica con ceftarolina, en los pacientes clínicamente evaluables y por intención de tratar, fue del 91,6 y el 85,9%, respectivamente, similar a la alcanzada con el tratamiento combinado, del 92,7 y el 85,5%. Lo mismo sucedió con la tasa de curación microbiológica, que fue del 92,7 y el 94,4%, respec-

**Tabla 1**  
Características basales de la población incluida en los estudios CANVAS 1 y CANVAS 2<sup>41,42</sup>

Características*	Ceftarolina (n = 693)	Vancomicina más aztreonam (n = 685)
Edad	48 (18-93)	48 (18-96)
Obesidad (IMC > 30)	32	33
Diabetes mellitus	17,6	17,5
Enfermedad vascular periférica	13,4	13,6
Adicto a drogas i.v.	6,6	8,6
Tratamiento antibiótico previo	39,8	38
Infección en miembros inferiores	48,8	49,5
Celulitis	35,9	39,9
Absceso	34,3	34,2
Infección de la herida	14,7	12
Diagnóstico microbiológico	78	76
Bacteriemia	4,2	3,8
Cirugía $\leq 48$ h, inclusión	14	15,8

IMC: índice de masa corporal; i.v.: intravenosas.

\*Valores en %, excepto la edad en años.

**Tabla 2**  
Diagnóstico microbiológico de la infección de piel y partes blandas en los estudios CANVAS 1 y CANVAS 2<sup>41,42</sup>

Patógeno	Ceftarolina (n = 540)	Vancomicina más aztreonam (n = 522)
Grampositivas	477 (88)	457 (87,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	377 (70)	357 (68)
SARM	150 (28)	121 (23)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	55 (10)	58 (11)
<i>S. agalactiae</i>	20 (4)	18 (3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	25 (5)	24 (4,5)
Gramnegativas	70 (13)	74 (14)
<i>Escherichia coli</i>	21 (4)	21 (4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (3)	14 (3)
<i>Proteus mirabilis</i>	15 (3)	21 (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (3)	18 (3)

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

En 16 casos, la etiología fue polimicrobiana (1,5%).

**Tabla 3**  
Tasa de curación clínica en función del tratamiento antimicrobiano recibido

Población	Ceftarolina	Vancomicina más aztreonam	Diferencia (IC del 95%)
Clínicamente evaluable	91,6	92,6	ns
Por intención de tratar	85,9	85,5	ns
Microbiológicamente evaluable	92,7	94,4	ns
Infección por GP	93,8	94,3	ns
<i>S. aureus</i>	93,1	94,4	ns
SARM	93,4	94,3	ns
Infección por GN	85,3	100	-15 (-31 a -1,2)
<i>P. mirabilis</i>	66,7	95,2	-
Bacteriemia*	84,6	100	ns

GN: gramnegativos; GP: grampositivos; IC: intervalo de confianza; ns: no significativo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

\*n = 26 pacientes grupo ceftarolina y 21 pacientes grupo vancomicina más aztreonam.

tivamente. En el grupo de pacientes con bacteriemia, el tratamiento combinado mostró una tendencia a mayor curación, pero el número de pacientes es muy reducido para sacar conclusiones. La única diferencia entre ambos tratamientos fue que, en las infecciones por bacilos gramnegativos, la curación microbiológica fue mayor con el tratamiento combinado que con ceftarolina (el 100 frente al 85,3%). De las 70 IPPB causadas por bacilos gramnegativos y tratadas con ceftarolina, 31 (44%) fueron por *P. aeruginosa* y *Proteus mirabilis*, frente a los que ceftarolina carece de actividad.

En 2010, la Food and Drug Administration modificó sus recomendaciones sobre los *end point* de eficacia para los ensayos clínicos de tratamiento de las IPPB, y ahora recomienda como *end point* primario la evaluación de la respuesta clínica a las 48-72 h del inicio del tratamiento, definiendo la respuesta clínica como el cese de la extensión de la lesión más la ausencia de fiebre<sup>47</sup>.

Siguiendo esta recomendación se ha evaluado este *end point* mediante un estudio retrospectivo con 797 de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos CANVAS 1 y 2. El resultado ha sido que la respuesta clínica precoz es mayor con ceftarolina que con el tratamiento combinado (el 74 [296/400] frente al 66,2% [263/397])<sup>48</sup>. La traducción en resultados en salud de este beneficio es clave para

**Tabla 4**  
Efectos adversos en los estudios CANVAS 1 y CANVAS 2<sup>41,42</sup>

Efecto adverso	Ceftarolina (n = 692) (%)	Vancomicina más aztreonam (n = 686) (%)
Náuseas	5,9	5,1
Cefalea	5,2	4,5
Diarrea	4,9	3,8
Prurito	3,5	8,2
Eritema	3,2	2,5
Vómitos	2,9	2,6
Estreñimiento	2,6	2,6
Insomnio	2,5	2,5
Elevación transaminasas	2,2	3,6
Hipocaliemia	1,4	2,2
Fiebre	1,3	2,3
Reducción Clcr > 50%	0,4	1,1
Cualquier efecto adverso	44,7	47,5
Discontinuación por efecto adverso	3	4,8

Clcr: aclaramiento de creatinina.

conocer si el tratamiento con ceftarolina es o no más eficiente que el comparador. En este sentido, la evaluación de la estancia hospitalaria podría ser un buen indicador a explorar.

La información relacionada con estos estudios es de interés clínico, ya que demuestra que la presencia de la toxina de Pantón-Valentine no modifica el resultado del tratamiento, de manera que la curación de los 266 pacientes con IPPB por *S. aureus* con toxina de Pantón-Valentine positiva fue similar a la de los 207 pacientes con toxina negativa (el 93,6 frente al 92,8%;  $p = 0,72$ )<sup>49</sup>.

La frecuencia de efectos adversos, de discontinuación del tratamiento y de muerte con ceftarolina fue similar a la del tratamiento combinado<sup>50</sup>. En la tabla 4 se muestran los efectos adversos más comunes.

Aún no se conoce el precio que tendrá ceftarolina en España, información que condicionará, tras la eficacia y la seguridad, el uso de este fármaco.

Con los datos clínicos descritos es posible concluir que ceftarolina en monoterapia es un antimicrobiano muy eficaz y seguro para las IPPB, incluidas las causadas por SARM, y es equivalente en eficacia y seguridad al tratamiento combinado con vancomicina más aztreonam.

Las principales limitaciones de estos datos clínicos, en parte inherentes a los límites formales que las agencias reguladoras exigen a los ensayos clínicos pivotaes, son que no incluyen los pacientes con peor pronóstico, como son los inmunocomprometidos, los pacientes con sepsis grave o con shock séptico, con fascitis necrosante, con absceso perirrectal, y los pacientes con quemaduras de tercer grado y extensas. Tampoco incluyen la infección de la herida quirúrgica, de especial interés para este antimicrobiano por su actividad frente a SARM. El desarrollo clínico de esta nueva cefalosporina, con actividad frente al SARM, debería servir para definir su lugar en el tratamiento de las IPPB en estos grupos de pacientes y en estas situaciones clínicas frecuentes, para las que los ensayos clínicos no tienen respuesta. Mientras tanto, ceftarolina es una buena opción, probablemente la mejor, en monoterapia para el tratamiento empírico de las IPPB cuando la sospecha diagnóstica incluya SARM y excluya *P. aeruginosa* y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

## Conflicto de intereses

J.M. Cisneros ha sido consultor de Wyeth, y ha sido conferencian- te en actividades de formación continuada patrocinadas por Astellas, Pfizer, Merck y Novartis.

J. Barberán declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Dryden MS. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl 1:S2-7.
- Walraven CJ, Lingenfelter E, Rollo J, Madsen T, Alexander DP. Diagnostic and therapeutic evaluation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin and soft tissue infections in the emergency department. *J Emerg Med*. 2012;42:392-9.
- Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:751-62.
- Begier EM, Frenette K, Barrett NL, Mshar P, Petit S, Boxrud DJ, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1446-53.
- Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34:325-27.
- Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 3:iii35-44.
- Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:7-13.
- DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53 Suppl. S2:ii37-50.
- Johnson JK, Khoie T, Shurland S, Kreisel K, Stine OC, Roghmann MC. Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Clone. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1195-200.
- Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 13:19-24.
- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:31-5.
- Manzur A, Domínguez AM, Pujol M, González MP, Limón E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:377-80.
- Cobos-Triguero N, Pitart C, Marco F, Martínez JA, Almela M, López J, et al. Epidemiología y forma de presentación clínica de las infecciones originadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23:93-9.
- Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:234-58.
- Rodríguez-Baño J, Ángeles Domínguez M, Blas Millán A, Borraz C, Pau González M, Almirante B, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1111-8.
- Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med*. 2006;34:2069-74.
- Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med*. 2008;36:2335-40.
- Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:160-9.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al; Grupo Español para el Estudio de Estafilococo. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:269-77.
- Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Pages/Database.aspx>
- Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;45 Suppl 3:S165-70.
- Memmi G, Filipe SR, Pinho MG, Fu Z, Cheung A. *Staphylococcus aureus* PBP4 is essential for (beta)-lactam resistance in community-acquired methicillin-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3955-66.
- Voorn GP, Thompson J, Goessens WH, Schmal-Bauer W, Broeders PH, Michel MF. Role of tolerance in cloxacillin treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Infect Dis*. 1991;163:640-3.
- Sierra-Madero JG, Knapp C, Karaffa C, Washington JA. Role of beta-lactamase and different testing conditions in oxacillin-borderline-susceptible staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:1754-7.
- Von Eiff C. *Staphylococcus aureus* small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:507-10.

26. Fux CA, Wilson S, Stoodley P. Detachment characteristics and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* biofilm emboli in an in vitro catheter infection model. *J Bacteriol.* 2004;186:4486-91.
27. Aguado JM, San Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-González C, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1099-102.
28. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1171-7.
29. Fortún J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Davila P, Guerrero A, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis.* 2001;33:120-5.
30. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:333-9.
31. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:53-9.
32. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med.* 1999;340:517-23.
33. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 1:S13-24.
34. Garnier F, Chainier D, Walsh T, Karlsson A, Bolmstrom A, Grelaud C, et al. A 1 year surveillance study of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* strains in a French hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:146-9.
35. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;54:755-71.
36. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:2260-6.
37. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1515-9.
38. Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5337-43.
39. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2010;50:821-5.
40. Sánchez-García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA.* 2010;303:2260-4.
41. 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.
42. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T; CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second 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:iv53-65.
43. Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3612-6.
44. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, et al. 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;51:641-50.
45. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, O'Riordan W, Young D, Lentnek A, et al; Assessment of Telavancin in Complicated Skin and Skin-Structure Infections Study. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skinstructure infections caused by Gram-positive organisms. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1683-93.
46. Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Ianus J, Strauss RS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:37-44.
47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Rockville, MD: FDA; 2010.
48. Friesland HD, O'Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2231-6.
49. Tong A, Tong SY, Zhang Y, Lamlerthton S, Sharma-Kuinkel BK, Rude T, et al. Panton-Valentine leukocidin is not the primary determinant of outcome for *Staphylococcus aureus* skin infections: evaluation from the CANVAS studies. *PLoS One.* 2012;7:e37212.
50. Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 4:iv67-71.