



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	RETAPAMULINA
Nombre comercial y presentaciones	▲ ALTARGO® (Glaxo Smithkline) Pomada 1% 5 g (11,71 €)
Grupo terapéutico	D06AX. Terapia Dermatológica. Antibióticos y quimioterápicos: otros antibióticos para uso tópico
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Mayo 2007
Fecha de comercialización	Febrero 2008
Fecha de evaluación	Junio 2008

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones cutáneas superficiales:

- Impétigo
- Pequeñas heridas infectadas, excoriaciones o heridas suturadas¹.

No se debe utilizar en:

- el tratamiento de infecciones en las que se sospeche que pueden estar producidas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM),
- el tratamiento de abscesos¹.

No está aprobado para el tratamiento de dermatosis secundarias infectadas².

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Retapamulina es un derivado semisintético de pleuromutilina, aislado de la fermentación del hongo *Clitopilus passeckerianus*.

Retapamulina inhibe de forma selectiva la síntesis de proteínas bacterianas por interacción en un único lugar de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, que es distinto de los sitios de unión de otros antibacterianos no-pleuromutilina que interactúan con el ribosoma. Retapamulina no muestra resistencia cruzada específica con otras clases de agentes antibacterianos.

Retapamulina es principalmente un agente bacteriostático frente a *S. aureus* y *S. pyogenes*. Los organismos intrínsecamente resistentes son: *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*.

FARMACOCINÉTICA¹

Retapamulina sólo se absorbe en cantidades mínimas en circulación sistémica. Es un potente inhibidor del CYP3A4 en hígado. Basándose en la baja concentración plasmática alcanzada en humanos, incluso en piel erosionada o heridas infectadas, no es esperable que se produzca una inhibición relevante *in vivo*.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Retapamulina se utiliza únicamente para uso cutáneo en adultos y niños mayores de 9 meses.

Hay que aplicar una capa fina de pomada en la zona afectada 2 veces al día durante 5 días. Se puede cubrir la zona tratada con un vendaje o gasa estéril.

En pacientes menores de 18 años la superficie total a tratar no debe ser superior al 2% de la superficie corporal.

Los pacientes que no muestren una respuesta clínica en 2-3 días deben ser reevaluados y se debe considerar una terapia alternativa.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y seguridad de la retapamulina se han evaluado en cinco ensayos clínicos³⁻⁶ aleatorizados, dos de los cuales (030A y 030B) son idénticos y se han publicado conjuntamente³. En total se incluyeron 3.177 pacientes mayores de nueve meses. De los cinco ensayos clínicos, en uno se comparó con placebo⁶ y en el resto frente a comparadores activos, tanto tópicos (ácido fusídico⁵) como sistémicos por vía oral (cefalexina^{3,4}).

Retapamulina se ha estudiado en el tratamiento de infecciones secundarias de lesiones traumáticas (laceraciones, abrasiones o heridas suturadas)³, en infecciones secundarias a dermatosis⁴ y en el tratamiento del impétigo (hay un estudio frente ácido fusídico⁵ y otro frente a placebo⁶ que no se evalúa en este informe).

Los cuatro ensayos frente a comparador activo³⁻⁵ son estudios de no inferioridad, donde se establece el margen de no inferioridad en el 10%, es decir, los tratamientos son considerados no inferiores cuando el límite inferior del intervalo es mayor o igual al -10%. Se definen cuatro poblaciones de pacientes:

- *Por intención de tratar clínica* (ITTC): todos aquellos pacientes aleatorizados y tratados, al menos, con una dosis.
- *Por intención de tratar bacteriológica* (ITTB): los ITTC con patógeno aislado en la lesión.
- *Por protocolo clínico* (PPC): los ITTC que no han violado el protocolo.
- *Por protocolo bacteriológico* (PPB): los ITTB que no han violado el protocolo.

La variable principal para evaluar la eficacia fue la tasa de curación clínica, cuando se resuelven o mejoran los signos o síntomas de la infección y no se requiere antibiótico adicional.

En todos los ensayos, las lesiones se evaluaban con una escala de infección de la piel (*Skin Infection Rating Scale* - SIRS) y para la inclusión del paciente en el ensayo se requería una puntuación ≥ 8 puntos (la puntuación máxima que se puede alcanzar en la escala son 42 puntos).

En todos los estudios existe una restricción sobre el área máxima tratada (100 cm² o hasta el 2% de la superficie corporal en menores de 18 años). Esta restricción está basada en la exposición sistémica y uso en diferentes grupos de edad a partir de 9 meses².

➤ Infecciones secundarias de la piel por lesiones traumáticas (heridas infectadas, excoriaciones o heridas suturadas)

• *Comparación de retapamulina frente a cefalexina oral*

En los dos ensayos idénticos y publicados conjuntamente³ se comparó la eficacia de retapamulina pomada al 1% 2 veces al día durante 5 días frente a cefalexina oral 500 mg/12 h durante 10 días en 1.904 pacientes con lesiones traumáticas con infección secundaria.

Los porcentajes de curación clínica a los 7-9 días del tratamiento para los datos combinados de los dos estudios fueron del 89,5% con retapamulina frente al 91,9% con cefalexina. La diferencia entre los tratamientos fue -2,4 IC 95% (-5,4; 0,5).

Cuando se analiza por subgrupos de diagnóstico (heridas abiertas o abscesos), la diferencia entre los tratamientos en el subgrupo de los abscesos fue de -4,2% IC 95% (-12,8; 4,4). Aunque los estudios no están estratificados por diagnóstico y no tienen poder suficiente para realizar comparaciones entre los tratamientos en los diferentes diagnósticos, retapamulina parece mostrar algún problema en el tratamiento de abscesos. Por ello, retapamulina no tiene la indicación aprobada en el tratamiento de abscesos. Además, existe una asociación entre los abscesos y la infección por *S. aureus* SARM por lo que tampoco está aprobado el uso de retapamulina frente a *S. aureus* SARM a pesar de haber demostrado eficacia *in vitro*.

➤ Infecciones secundarias de la piel por dermatosis (dermatitis atópica, psoriasis o dermatitis de contacto)

• *Comparación de retapamulina frente a cefalexina oral*

En un ensayo⁴ se comparó retapamulina pomada al 1% 2 veces al día durante 5 días frente a cefalexina oral 500 mg/12 h durante 10 días en adultos (ó 12,5 mg/kg dos veces al día durante 10 días en pacientes menores de 13 años) en 546 pacientes con dermatitis atópica, psoriasis o dermatitis de contacto en las que existía una infección secundaria.

Los porcentajes de curación clínica a los 7-9 días después de haber finalizado el tratamiento fueron 85,9% con retapamulina frente a 89,7% con cefalexina. La diferencia entre los tratamientos fue de -3,8 IC 95% (-9,9; 2,3). Las diferencias entre los tratamientos están justo dentro de los límites predefinidos (10%) para establecer la no inferioridad entre los fármacos. En otras poblaciones predefinidas de pacientes, retapamulina

dio rangos de éxito clínico inferiores a cefalexina y el valor inferior del intervalo de confianza se encontraba entre -9,7 y -13,9, escapándose del límite establecido. Estos valores inconsistentes parecen ser la razón por la que la EMEA no ha aprobado la indicación a retapamulina del tratamiento de infecciones secundarias por dermatosis.

➤ Impétigo

- **Comparación de retapamulina frente a ácido fusídico.**

Se ha publicado un ensayo clínico⁵ de no inferioridad, ciego para el observador, en 517 pacientes, en el que se compara retapamulina 1% pomada, 2 veces al día durante 5 días, frente a ácido fusídico 2% pomada, 3 veces al día, durante 7 días.

La curación clínica al finalizar el tratamiento fue de 99,1% con retapamulina frente al 94,0%, con ácido fusídico. La diferencia entre los tratamientos fue de 5,1% IC 95% (1,1; 9,0). La curación a los 14 días fue de 96,4% con retapamulina frente al 93,7%, con fusídico. La diferencia entre los tratamientos fue de 2,7% IC 95% (-1,8; 7,2).

Retapamulina ha demostrado la no inferioridad clínica y bacteriológica frente a ácido fusídico.

Hubiera sido muy interesante disponer de ensayos comparativos de retapamulina frente a mupirocina, por ser uno de los antibióticos de elección en estas indicaciones y siendo, además, los dos principios activos del mismo laboratorio.

SEGURIDAD

Efectos adversos^{1,4}

- **Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):** irritación en la zona de aplicación.
- **Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):** dolor, prurito y/o eritema en el lugar de aplicación y dermatitis de contacto.

El porcentaje máximo de abandonos por efectos adversos en los pacientes tratados con retapamulina en los diferentes ensayos clínicos ha sido de un 1,7%⁴.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad conocida o presunta a retapamulina o al excipiente.

Precauciones especiales de empleo¹

- Si aparecen casos de sensibilización o irritación local grave con el uso de retapamulina, se debe interrumpir el tratamiento, retirar cuidadosamente la pomada e instaurar una terapia alternativa apropiada para la infección.
- Se debe evitar el contacto de retapamulina con los ojos y mucosas y la ingesta.
- Retapamulina no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones producidas o que se sospeche que puedan estar producidas por *S. aureus* SAMR. En ensayos clínicos realizados en pacientes con heridas abiertas infectadas secundariamente, la eficacia de retapamulina fue inadecuada en pacientes con infecciones causadas por *S. aureus* SAMR.
- Se debe considerar una terapia alternativa si no hay mejoría o hay un empeoramiento del área infectada después de 2 ó 3 días de tratamiento.
- No se debe usar retapamulina para el tratamiento de abscesos.
- Retapamulina pomada contiene hidroxitolueno butilado, que puede causar una reacción local en la piel (ej. dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y mucosas.
- Tal y como ocurre con otros antibacterianos, el uso prolongado de retapamulina puede dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en los siguientes casos:
 - casos en los que el número de lesiones por impétigo sea mayor de 10 y que superen una superficie total de 100 cm².
 - en lesiones infectadas que superen los 10 cm de longitud o una superficie total de mas de 100 cm².

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** no existen datos clínicos sobre la utilización en mujeres embarazadas.
- **Lactancia:** no se sabe si se excreta en leche humana.
- **Insuficiencia renal y/o hepática:** no se requiere ajuste de dosis.
- **Ancianos (>65 años):** no se requiere ajuste de dosis.

Interacciones¹

- No se ha estudiado el efecto del uso concomitante de retapamulina y otros productos tópicos en el mismo área de la piel, por lo que no se recomienda.
- Retapamulina es un potente inhibidor del CYP3A4 pero no se considera necesario realizar ningún ajuste de dosis cuando se aplica retapamulina en pomada durante el tratamiento sistémico concomitante con fármacos inhibidores del CYP3A4, debido a la baja exposición sistémica tras la aplicación tópica de la primera en pacientes.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Las infecciones dermatológicas superficiales (como el impétigo, las pequeñas heridas infectadas, las excoriaciones o las heridas suturadas) tienen una alta tasa de curación con los tratamientos actualmente disponibles (mupirocina, ácido fusídico y cefalexina). Los patógenos más frecuentes en este tipo de infecciones son *S.aureus* y *S. pyogenes* (grupo A). La retapamulina es un agente bacteriostático frente a estos dos microorganismos que no ha presentado resistencia cruzada con otras clases de agentes antibacterianos^{7,8}.

Los ensayos clínicos disponibles indican elevadas tasas de eficacia clínica y erradicación bacteriana en pacientes con impétigo, similares a las obtenidas con preparaciones tópicas de ácido fusídico⁵. En cuadros cutáneos infectados secundariamente por lesiones traumáticas, los resultados son no inferiores a los obtenidos con tratamientos de 10 días con cefalexina oral³. Sin embargo, no se ha comparado con mupirocina, considerado el tratamiento de elección en estos casos.

La EMEA no ha autorizado la indicación de la retapamulina para el tratamiento de abscesos, ni de infecciones por SARM ni para el tratamiento de infecciones secundarias a una dermatosis.

En el impétigo, el tratamiento de elección sigue siendo la mupirocina y el ácido fusídico, siendo ambos fármacos similares en eficacia, según una revisión Cochrane⁹.

Por ello, retapamulina constituye una opción más en el tratamiento del impétigo y de las pequeñas heridas infectadas, aunque no superior a otras opciones terapéuticas actualmente disponibles. Las ventajas en su pauta y duración del tratamiento deberían valorarse mediante estudios de adherencia al tratamiento, considerando la comodidad y satisfacción del paciente. Por otro lado, su coste es muy superior comparado con el de las alternativas disponibles.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO**➤ Impétigo:**

Fármaco comparador: mupirocina al 2% (tratamiento de elección); ácido fusídico al 2% (alternativa).

1. Eficacia: SIMILAR

No existen comparaciones directas frente a mupirocina.
Similar frente a ácido fusídico.

2. Seguridad: SIMILAR

Los efectos adversos fueron leves, siendo el más frecuente la irritación local.

3. Pauta: SIMILAR

Retapamulina se aplica 2 veces al día/5 días frente a ácido fusídico tres veces al día/7 días.
Aunque no existen comparaciones directas frente a mupirocina, su pauta es similar a retapamulina ya que se puede administrar 2-3 veces al día durante 5-10 días según respuesta.

4. Coste: MUY SUPERIOR

➤ **Pequeñas heridas infectadas, excoriaciones o heridas suturadas**

Fármaco comparador: cefalexina (oral); mupirocina al 2%.

1. Eficacia: SIMILAR

No existen comparaciones directas frente a mupirocina.
Similar frente a cefalexina.

2. Seguridad: SIMILAR

Los efectos adversos fueron leves en ambos fármacos, siendo el más frecuente la irritación local en retapamulina y los efectos adversos gastrointestinales en el caso de cefalexina.

3. Pauta: SUPERIOR

Retapamulina se aplica 2 veces al día durante 5 días frente a cefalexina oral 500 mg/12 h durante 10 días.

4. Coste: SUPERIOR

Indicación	Principio activo	Presentación	Tamaño del envase	Coste/tratamiento
Impétigo	Fusídico, ác	FUCIDINE 2%	15 g crema y pomada	3,61 €
	Mupirocina	BACTROBAN y PLASIMINE 2%	15 g pomada	4,75 €
	Retapamulina	ALTARGO 1%	5 g pomada	11,71 €
Infección secundaria en pequeñas heridas	Mupirocina	BACTROBAN y PLASIMINE 2%	15 g pomada	4,75 €
	Retapamulina	ALTARGO 1%	5 g pomada	11,71 €
	Cefalexina	CEFALEXGOBENS 500 mg KEFLORIDINA FORTE 500 mg SULQUIPEN 500 mg TORLASPORIN 500 mg	12 cápsulas 12 cápsulas 12 cápsulas 12 cápsulas	6,78-8,50 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Junio 2008

CONCLUSIONES

- La retapamulina es un nuevo antibiótico por vía tópica para el tratamiento del impétigo y de infecciones secundarias en pequeñas heridas, excoriaciones o heridas suturadas.
- La retapamulina no está indicada en el tratamiento de abscesos, infecciones por *S. aureus* SARM ni infecciones secundarias a dermatosis.
- La retapamulina ha demostrado ser no inferior al ácido fusídico en pacientes con impétigo. En pacientes con infecciones secundarias por lesiones traumáticas (pequeñas heridas infectadas, excoriaciones o heridas suturadas), la retapamulina ha demostrado la no inferioridad frente a cefalexina oral.
- Su perfil de seguridad muestra pocos efectos adversos, siendo el más común la irritación en el área de aplicación.
- La retapamulina no aporta ventajas adicionales ni en eficacia ni en seguridad.
- El coste del tratamiento con retapamulina es muy superior al tratamiento con los fármacos de elección, por lo que su utilización no está justificada.

FRASE RESUMEN: Continuar utilizando los antibióticos considerados de elección.

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ?

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Altargo®. Laboratorio GlaxoSmithKline. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/int/humandocs/PDFs/EPAR/altargo/> [consultado mayo 2008].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Altargo® DCI: retapamulina. EMEA/H/C/757; 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/>[consultado mayo 2008].
3. Free A, Roth E, Dalessandro M, Hiram J, Scangarella N, Shawar R et al. Retapamulin ointment twice daily for 5 days vs oral cephalexin twice daily for 10 days for empiric treatment of secondarily infected traumatic lesions of the skin. *Skinmed*. 2006; 5(5):224-32.
4. Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM et al. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1003-13.
5. Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N et al. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology*. 2007; 215(4):331-40.
6. Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, Twynholm M, Singh KP, Scangarella N, Oranje AP. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1077-82.
7. Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19(4):378-94.
8. Retapamulin (Altabax) a new topical antibiotic. *Med Lett Drugs Ther*. 2008;50(1280):13-5.
9. Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LWA, Morris A, Butler CC, van der Wouden JC. Intervenciones para el impetigo (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus 2008 N°1 Oxford Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1 Chichester UK John Wiley & Sons Ltd.).

Otras evaluaciones de interés:

- Retapamulin (Altargo®) March 2008 update. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document.
- Jacobs MR. Retapamulin: a semisynthetic pleuromutilin compound for topical treatment of skin infections in adults and children. *Future Microbiol* 2007;2:591-600.
- Parish LC, Parish JL. Retapamulin: A new topical antibiotic for the treatment of uncomplicated skin infections. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Feb;44(2):91-102.
- Yang L, Keam S. Retapamulin. A review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs*. 2008;68(6):855-73.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio Y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
(ref 3) Free A et al. Skinmed. 2006;5:224-32. Financiado por Glaxo SmithKline Estudio 030A Estudio 030B	2 EC idénticos aleatorizados (2:1 retapamulina/cefalexina), doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntricos de grupos paralelos y control activo. Objetivo: estudio de no inferioridad para valorar eficacia, seguridad y tolerabilidad de RETAPAMULINA pomada (5 días) frente a CEFALEXINA oral (10 días) para el tratamiento de lesiones traumáticas de piel infectadas. Se considera un margen de no inferioridad del 10%. Los tratamientos son considerados no inferiores cuando el límite inferior del intervalo es $\geq -10\%$.	N= 1.904 (Población por intención de tratar). Edad: 9 meses -93 años. Criterios de inclusión Pacientes con lesiones de piel infectadas (laceraciones, abrasiones o heridas suturadas) con una zona infectada ≤ 10 cm de longitud y eritema ≤ 2 cm desde el borde de la lesión. El área total debía ser ≤ 100 cm ² . Las lesiones se evaluaban con una escala de infección de piel (SIRS) y para la inclusión se requería al menos 8 puntos. Criterios de exclusión Hipersensibilidad a beta-lactámicos o pleuromutilinas. Pacientes con lesiones ulceradas, quemaduras o mordeduras en las que el agente causante de la infección no sea <i>S. aureus</i> o <i>S. pyogenes</i> , pacientes con signos de infección sistémica, para los que no sea apropiado un tratamiento tópico o requieran intervención quirúrgica. Aquellos que han utilizado un antibiótico sistémico o tópico o un corticoide en las 24 horas previas a la inclusión. Embarazo y lactancia. Enfermedad de piel subyacente.	<u>2 grupos:</u> -RET 1% pomada 2 veces/día 5 días (n=1268) -CEFAL 500 mg/12 h oral, 10 días (n=636) Duración: 19 días	N=1.641 (Población por cumplimiento de protocolo). Eficacia <u>Variable primaria:</u> Curación clínica a los 7-9 días tras finalizar el tratamiento. Seguridad Cualquier efecto adverso experimentado durante el tratamiento.	Resultados clínicos Estudio 030A+030B -RET: 89,5% (1013/1132) -CEFAL: 91,9% (468/509) Diferencia entre tratamientos: -2,4% IC 95% (-5,4; 0,5) NOTA: en el subgrupo diagnóstico de abscesos, no se ha cumplido el margen de inferioridad (ver texto). % de EA relacionados con el fármaco: -RET: 5,3% (67/1268) -CEFAL: 7,7% (49/636) EA más frecuentes son -RET: irritación en el lugar de aplicación 1,3%. -CEFAL: diarrea 1,9% y náusea 1,6% % abandonos por EA: -RET: 1,4% (18/1268) -CEFAL: 2,2% (14/636)	-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Ciego apropiado:1 Total: 4 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio Y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
(ref 4) Parish LC et al. J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):1003- 13. Financiado por Glaxo SmithKline Estudio 032	EC aleatorizado (2:1 retapamulina/cefalexina), doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico, de grupos paralelos. Objetivo: estudio de no inferioridad para determinar la eficacia y seguridad de RETAPAMULINA pomada (5 días) frente a CEFALEXINA oral (10 días) para el tratamiento de dermatitis atópica, psoriasis y dermatitis alérgica de contacto en las que existe una infección secundaria. Se considera un margen de no inferioridad del 10%. Los tratamientos son considerados no inferiores cuando el límite inferior del intervalo es \geq -10%.	N= 546 (Población por intención de tratar modificado). Edad: 9 meses a 91 años. Criterios de inclusión Pacientes con dermatitis atópica, psoriasis o dermatitis de contacto que presentan signos y síntomas de una infección secundaria. I tamaño de la zona infectada ha de ser hasta 100 cm ² o hasta un máximo del 2% de la superficie corporal en menores de 18 años. Criterios de exclusión Hipersensibilidad a beta- lactámicos o retapamulina. Pacientes en los que el agente causante de la infección no sea <i>S. aureus</i> o <i>S. pyogenes</i> . Si han recibido tratamiento con antibióticos tópicos o sistémicos 72 h antes del estudio, o corticoides sistémicos en una dosis mayor de 10 mg/día o inhibidores de la secreción tubular renal. Pacientes con lesiones ulcerativas crónicas, con signos de infección sistémica, que requieran una intervención quirúrgica o posean una enfermedad muy grave. Embarazo y lactancia.	<u>2 grupos:</u> -RET 1% pomada 2 veces/día 5 días (n=363) -CEFAL 500 mg/12 h oral, 10 días (n=183) -CEFAL 12,5 mg/kg/12h 10 días en menores de 13 años. Duración: 19 días	N=476 (Población por cumplimiento de protocolo). Eficacia <u>Variable primaria:</u> Curación clínica tras el tratamiento (7-9 días tras finalizarlo) Seguridad Cualquier efecto adverso experimentado durante el tratamiento.	Resultados Clínicos 7-9 días: - RET 85,9% (275/320) - CEFAL 89,7% (140/156) Diferencia entre tratamientos: -3,8% IC 95% (-9,9; 2,3) Valores inconsistentes entre diferentes poblaciones predefinidas del EC (ver texto). % global de EA : -RET 22% (79/363) -CEFAL 22% (40/183) EA más frecuentes relacionados con el tratamiento RET irritación en el lugar de aplicación 1%(4 pacientes), prurito 1%(4 pacientes) y dolor en el lugar de aplicación <1% (un paciente). CEFAL Diarrea y dolor abdominal 1,1% % abandonos por EA: 1,7% (6 de 363) todos en el grupo de retapamulina, aunque sólo 2 se consideraban relacionados con el fármaco.	-Aleatorizado: 1+1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Ciego apropiado:1 Total: 5 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio Y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
(ref 5) Oranje AP et al Dermatology. 2007; 215:331- 40. Financiado por Glaxo SmithKline Estudio TOC100224	EC aleatorizado (2:1), ciego para el observador, de grupos paralelos, multicéntrico Objetivo: estudio de no inferioridad para comparar la eficacia y tolerabilidad de RETAPAMULINA pomada (5 días) frente a ACIDO FUSIDICO pomada (7 días) para el tratamiento de impétigo. Los tratamientos son considerados no inferiores cuando el límite inferior del intervalo es \geq -10%.	N= 517 (Población por intención de tratar modificado). Edad: 9 meses -84 años. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de impétigo, con lesiones adecuadas para el tratamiento tópico, no más de 10 lesiones ni que excedieran de 100 cm ² o no más del 2% del total de la superficie corporal (en menores de 18 años). Las lesiones se evaluaban con una escala de infección de piel (SIRS) y para la inclusión se requería al menos 8 puntos. Criterios de exclusión Hipersensibilidad a los fármacos. Pacientes con signos de infección sistémica, para los que no sea apropiado un tratamiento tópico, o que presenten una enfermedad grave. Aquellos que han utilizado un antibiótico sistémico o un corticoide o un tratamiento tópico para el impétigo en las 24 horas previas a la inclusión en el estudio.	<u>2 grupos:</u> -RET 1% pomada 2 veces/día 5 días (n=345) -FUSID 2% pomada 3 veces/día 7 días (n=172) Duración: 14 días	N= 467 (Población por cumplimiento de protocolo). Eficacia <u>Variable primaria:</u> Curación clínica al finalizar el tratamiento. Curación clínica tras 14 días. Seguridad Cualquier efecto adverso experimentado durante el tratamiento.	Resultados Clínicos al finalizar el tratamiento: - RET 99,1% (314/317) - FUSID 94,0% (141/150) Diferencia entre tratamientos: 5,1% IC 95% (1,1; 9,0) A los 14 días: - RET 96,4% (297/308) - FUSID 93,7% (134/143) Diferencia entre tratamientos: 2,7% IC 95% (-1,8; 7,2) Pacientes que comunicaron un EA : - RET 16% (56/345) - FUSID 15% (25/172) EA más frecuentes: irritación en el lugar de aplicación 6 pacientes en el grupo RET vs 0 FUSID. % abandonos por EA: -RET 1 paciente -FUSID 3 pacientes	-Aleatorizado: 1+1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 1 -Ciego apropiado:0 Total: 3 puntos

ABREVIATURAS

CEFAL: cefalexina; EA: efectos adversos; FUSID: ácido fusídico; IC: intervalo de confianza; RET: retapamulina.