

MODELO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: *Experiencia clínica con el uso de delafloxacino en infecciones musculoesqueléticas causadas por estafilococos y bacilos Gram-negativo resistentes*

EQUIPO INVESTIGADOR Promotor del estudio:

Oscar Murillo Rubio

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Bellvitge

C/ Feixa Llarga, s/n

08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Telèfon: 932607625

E-mail: omurillo@bellvitgehospital.cat

Dolors Rodríguez Pardo

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall Hebron

E-mail: dolors.rodriguez@vallhebron.cat

Laura Morata Ruiz

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic Barcelona

E-mail: lmorata@clinic.cat

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La infección musculoesquelética es muy común y la etiología más frecuente es *Staphylococcus aureus*, resultando en infecciones estafilocócicas que suponen un gran desafío para nuestro sistema de salud. La infección musculoesquelética estafilocócica se considera una entidad compleja y de difícil tratamiento por presentar una serie de particularidades como son la tendencia a la abscesificación, la frecuente implicación de implantes ortopédicos y biofilms bacterianos, la limitada penetración de algunos antibióticos en el tejido óseo y la menor actividad de éstos en medios ácidos, así como la aparición de resistencias a diversos antibióticos.

Actualmente, es necesario un abordaje multidisciplinar de la infección musculoesquelética estafilocócica que combine tratamiento quirúrgico y una antibioterapia prolongada. En este sentido, las fluoroquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), mayoritariamente asociadas con rifampicina, se consideran un tratamiento de elección que ha mostrado tasas de curación mayores que otros esquemas antibióticos en escenarios como las infecciones protésicas articulares (1,2). Por todo ello, la resistencia de estafilococos a fluoroquinolonas (ciprofloxacino/levofloxacino) supone una importante limitación terapéutica para los pacientes. En nuestro entorno, aproximadamente un 30% de aislamientos de *S. aureus* son resistentes a metilina (SARM), y entre ellos la resistencia a ciprofloxacino/levofloxacino supera el 90% de los casos; por su parte, en las cepas de *S. aureus* sensibles a metilina (SASM), la resistencia a fluoroquinolonas se sitúa alrededor del 5-7%. En estafilococos coagulasa negativos (SCon), globalmente se estima que más de un 55% de ellos son resistentes a fluoroquinolonas. (3–5). En todos estos casos, el mecanismo de resistencia más habitual es la acumulación de mutaciones en la región del genoma conocida como QRDR (Quinolone Resistance-Determining Region); este hecho impacta negativamente en la acción de las fluoroquinolonas sobre sus dos dianas celulares primordiales, la DNA-girasa y la topoisomerasa IV, y especialmente sobre esta última en el caso de estafilococos (6–8). De una manera similar, el tratamiento de elección de las infecciones musculoesqueléticas producidas por bacilos Gram-negativo también se basa en el uso de quinolonas, por lo que los casos en los que existe resistencia a estos antibióticos generan dificultades para el tratamiento y pueden conllevar un peor pronóstico.

Delafloxacino es una nueva fluoroquinolona de cuarta generación, aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 2017 y por la EMA (European Medicines Agency) en 2019, para el tratamiento de infecciones respiratorias y de piel y partes blandas. Presenta unas particularidades estructurales que le confieren una equipotencia sobre DNA-girasa y topoisomerasa IV, por lo que puede mantener actividad frente a cepas de estafilococos resistentes a ciprofloxacino/levofloxacino con mutaciones en QRDR, tal y como ha mostrado en diversos estudios in vitro (6–8). Además, delafloxacino es una molécula aniónica que se mantiene ionizada en medios ácidos, incrementando así su concentración a nivel intracelular

y potenciando su actividad bactericida en estos ambientes ácidos, típicos de abscesos e infecciones asociadas a biofilm (9,10). Por último, la aparición de resistencias a delafloxacino parece resultar más complicada respecto a otras fluoroquinolonas, probablemente en relación con la necesidad de acumular un mayor número de mutaciones en QRDR que impacten sobre la actividad equipotente frente a las dos dianas, y también por sus particularidades farmacocinéticas/farmacodinámicas.

Todos estos factores posicionan a delafloxacino como una alternativa prometedora en infecciones musculoesqueléticas estafilocócicas, sobre todo en aquellas cepas resistentes a las fluoroquinolonas previas. Actualmente, la experiencia con el uso clínico de delafloxacino en estas infecciones es escasa; en este sentido, destacan particularmente los buenos resultados observados con la casuística acumulada en nuestro centro (Hospital Universitari Bellvitge), que fueron comunicados en la última edición del Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, Mayo 2025) (11,12).

Debido a todo lo previo, se ha planteado analizar la experiencia acumulada en diversos centros españoles con el uso de delafloxacino en infecciones musculoesqueléticas estafilocócicas y en las producidas por bacilos Gram-negativo. Para ello, se plantea un estudio retrospectivo en el seno del Grupo de Estudio de Infecciones Osteoarticulares de la SEIMC, donde existe una larga tradición previa de colaboración entre diferentes centros españoles que ya ha producido publicaciones de gran interés en el ámbito. Los objetivos principales del presente estudio se centran en evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con delafloxacino, en solitario o en combinación con otros antibióticos, frente a infecciones musculoesqueléticas causadas por estafilococos y bacilos Gram-negativo resistentes a fluoroquinolonas previas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés-Penfield NW, Hewlett AL, Kalil AC. Adjunctive Rifampin Following Debridement and Implant Retention for Staphylococcal Prosthetic Joint Infection: Is it Effective if not Combined With a Fluoroquinolone? *Open Forum Infect Dis.* 1 de diciembre de 2022;9(12).
2. Scheper H, Gerritsen LM, Pijls BG, Van Asten SA, Visser LG, De Boer MGJ. Outcome of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention for Staphylococcal Hip and Knee Prosthetic Joint Infections, Focused on Rifampicin Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Open Forum Infectious Diseases.* Oxford University Press; 2021.
3. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* mayo de 2013;13(5):409-15.

4. Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of Quinolone Resistance: Europe and North and South America. *Drugs*. 1995;49(Supplement 2):36-42.
5. Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis*. 23 de diciembre de 2017;17(1):169.
6. Turban A, Guérin F, Dinh A, Cattoir V. Updated Review on Clinically-Relevant Properties of Delafloxacin. Vol. 12, *Antibiotics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
7. J Jorgensen Nicholas J Mercurio Susan L Davis Michael J Rybak SC. Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties. Disponible en: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.59992>
8. McCurdy S, Lawrence L, Quintas M, Woosley L, Flamm R, Tseng C, et al. In vitro activity of delafloxacin and microbiological response against fluoroquinolone-susceptible and nonsusceptible *staphylococcus aureus* isolates from two phase 3 studies of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 de septiembre de 2017;61(9).
9. Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. febrero de 2011;55(2):649-58.
10. Bauer J, Siala W, Tulkens PM, Van Bambeke F. A combined pharmacodynamic quantitative and qualitative model reveals the potent activity of daptomycin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. junio de 2013;57(6):2726-37.
11. Hornak JP, Reynoso D. Early Clinical Experience with Delafloxacin: A Case Series. Vol. 363, *American Journal of the Medical Sciences*. Elsevier B.V.; 2022. p. 359-63.
12. Pons-Oltra P, Benavent E, Berbel D, Casals V, Poblet J, Maireles M, et al. Experiencia clínica con el uso de delafloxacino, en monoterapia y en combinación con rifampicina, en infecciones estafilocócicas musculoesqueléticas. En: XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Málaga; 2025.

HIPÓTESIS

Delafloxacino es una opción terapéutica válida para el tratamiento de infecciones musculoesqueléticas causadas por estafilococos y bacilos Gram-negativo resistentes a fluoroquinolonas previas (ciprofloxacino/levofloxacino), y debe resultar eficaz y segura para los pacientes

OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia de delafloxacino, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, en pacientes con infecciones musculoesqueléticas causadas por estafilococo y bacilos Gram-negativo resistente a ciprofloxacino/levofloxacino y sensible a delafloxacino.
- Evaluar la seguridad de delafloxacino, en monoterapia o en combinación, en el tratamiento de pacientes con infecciones musculoesqueléticas estafilocócicas y las producidas por bacilos Gram-negativo.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Estudio observacional, no comparativo, retrospectivo y multicéntrico a nivel nacional, en el que se analizarán casos de infección musculoesquelética causada por estafilococo y/o bacilos Gram-negativo resistente a fluoroquinolonas previas (levofloxacino/ciprofloxacino) y sensibles a delafloxacino, que hayan recibido dicho antibiótico, en monoterapia o en combinación, en algún momento de la estrategia terapéutica.

Población del estudio, criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán pacientes mayores de 18 años con episodio de infección musculoesquelética causada por estafilococo y/o bacilos Gram-negativo resistente a levofloxacino/ciprofloxacino y sensible a delafloxacino, que hayan recibido delafloxacino en algún momento del tratamiento (Enero'2024-Diciembre'2025).

Se contempla el uso de rifampicina en combinación con delafloxacino para el tratamiento de las infecciones musculoesqueléticas estafilocócicas que cumplan los requisitos de inclusión. Además, se incluirán infecciones polimicrobianas siempre que uno de los microorganismos causantes (estafilococo o bacilo Gram-negativo) sea resistente a ciprofloxacino/levofloxacino y sensible a delafloxacino, independientemente del resto de microorganismos y de su perfil de sensibilidad, que pueda condicionar la administración de otro antibiótico combinado con delafloxacino.

El diagnóstico de infección musculoesquelética incluye las siguientes entidades: i) artritis séptica nativa (AS); ii) infección protésica articular (IPA); iii) osteomielitis, asociada o no a material de osteosíntesis (OM; OM-OS), incluyendo entidades de osteomielitis periférica de hueso largo, osteomielitis vertebral y osteomielitis del pie diabético; y iv) abscesos musculares

(piomiositis). En todos los casos, el diagnóstico de estas entidades se realizará según los criterios estandarizados, y se requerirá la confirmación microbiológica de la etiología estafilocócica en muestras de tejido tomadas de forma óptima (muestras quirúrgicas, punción aspiración, punción biopsia,...) y/o hemocultivos.

Los estudios microbiológicos de sensibilidad a antibióticos se realizarán en los respectivos Laboratorios de Microbiología (rutina clínica); en concreto, la sensibilidad a delafloxacino se determinará mediante la prueba de e-test, debiendo presentar un valor de CMI $\leq 0,25$ mg/L.

Se excluirán aquellos pacientes que presenten insuficiencia renal crónica terminal (especialmente, con requerimiento de hemodiálisis), y hepatopatía crónica avanzada (especialmente, insuficiencia hepática/cirrosis hepática). Asimismo, se excluirán pacientes con antecedentes que supongan una contraindicación general para el uso de fluoroquinolonas, como por ejemplo alergia previa a fluoroquinolonas, aneurisma de aorta, tendinopatía, y anomalías en la repolarización cardíaca con alargamiento del QT.