




Celia García-Rivera¹ 
Marta Navarro³
Mónica Parra¹
Antonia Sánchez Bautista¹ 
Inmaculada Gómez²
María-Paz Ventero² 
Juan Carlos Rodríguez¹

Actividad *in vitro* de delafloxacino frente a aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en una etapa previa al uso clínico de este fármaco

¹Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

³Facultad de ciencias de la Universidad de Alicante.

Article history

Received: 26 June 2023; Revision Requested: 18 October 2023; Revision Received: 25 October 2023; Accepted: 3 November 2023; Published: 22 December 2023

Estimado Editor:

El fenómeno de la resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública de ámbito mundial, y en muchas infecciones nosocomiales producidas por *Pseudomonas aeruginosa* el manejo es especialmente difícil por el limitado arsenal terapéutico. Recientemente, se ha introducido un nuevo fármaco: delafloxacino; comercializado en España en febrero de 2023. Es un antibiótico de la familia de las fluoroquinolonas, pero con características fisicoquímicas diferenciales del resto de los fármacos de la familia; así, posee una estructura química aniónica y muestra igual actividad frente a dos dianas, la girasa y la topoisomerasa IV bacteriana mostrándose muy activa en medio ácido [1,2].

Debido a que este microorganismo presenta elevada tasa de resistencia las fluoroquinolonas clásicas [3,4] nuestro trabajo pretende evaluar la actividad *in vitro* de este nuevo fármaco antes de que se introduzca en la práctica clínica frente a una colección de aislados clínicos con presencia y ausencia de carbapenemasas con objeto de establecer la situación basal de la resistencia del fármaco en nuestro medio.

Un total de 109 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos fueron recogidas entre 2021 y 2022 (conservadas a -80°C) en pacientes del Hospital General Universitario Dr Balmis, Alicante; 54 aislados consecutivos productores de carbapenemasas tipo VIM y 55 aislados consecutivos sin presencia de carbapenemasas pero resistentes a carbapenémicos por otros mecanismos de resistencia.

Se empleó el sistema Walk Away (Beckman Coulter) para el perfil de resistencia frente a carbapenémicos y GeneXpert (Cepheid) y la inmunocromatografía NG-TEST/CARBA-5 (Bio-tech laboratorios) para la producción de carbapenemasas

Tabla 1	Perfil de sensibilidad de las 109 cepas de <i>P. aeruginosa</i> a las distintas fluoroquinolonas.
Carbapenemasas	
Presencia (n=54)	Resistente a ciprofloxacino/levofloxacino n=50
	Sensible a delafloxacino 3 (6%)
	Resistente a delafloxacino 47 (94%)
	Sensible a ciprofloxacino/levofloxacino n=4
	Sensible a delafloxacino 4 (100%)
	Resistente a delafloxacino 0
Ausencia (n=55)	Resistente a ciprofloxacino/levofloxacino n=35
	Sensible a delafloxacino 12 (34,3%)
	Resistente a delafloxacino 23 (65,7%)
	Sensible a ciprofloxacino/levofloxacino n=20
	Sensible a delafloxacino 20 (100%)
	Resistente a delafloxacino 0

Se empleó el E-test BD (Biomerieux) para comparar la actividad de delafloxacino, ciprofloxacino y levofloxacino. Los antibiogramas se realizaron en placas con medio de Mueller Hinton E Agar (MHE) y la interpretación de los resultados se realizó con las normas del EUCAST 2023 [5] utilizando el punto de corte clínico del ciprofloxacino (resistente CMI>0,5mg/L) y levofloxacino (resistente CMI>2 mg/L) para *P. aeruginosa* y el punto de corte epidemiológico para delafloxacino (resistente CMI>2 mg/L).

La comparación del perfil de sensibilidad de delafloxacino en función de la presencia de carbapenemasas se realizó mediante la prueba de independencia Chi cuadrado y el Test de Fisher mediante el programa informático Rstudio.

Un total de 39 cepas fueron sensibles a delafloxacino (35,8%) y 24 a las otras fluoroquinolonas (ciprofloxacino y le-

Correspondencia:
María-Paz Ventero
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Av. Pintor Baeza 12,
03010. Alicante, España.
E-mail: Maripazvm@gmail.com

Antibiótico	CMI ₅₀ (mg/L)	CMI ₉₀ (mg/L)	Rango (mg/L)
Ciprofloxacino	32	0,5	32-0,047
Levofloxacino	32	0,75	32-0,125
Delafloxacino	32	0,25	32-0,094

vofloxacino) (22,0%). Todas las cepas sensibles a las fluoroquinolonas clásicas fueron también sensibles a delafloxacino, en cambio, cepas resistentes a las fluoroquinolonas clásicas son sensibles a delafloxacino. En total 70 cepas fueron resistentes a todas las fluoroquinolonas (Tabla 1).

La actividad de delafloxacino es diferente en función de la presencia de carbapenemasa tipo VIM; así, en cepas productoras, delafloxacino es activo solo frente al 13% mientras que, en el grupo de cepas no productoras de este enzima, la actividad del fármaco es mayor (58,2%) ($p < 0.001$).

Al analizar las cepas sensibles a delafloxacino y resistentes a las otras fluoroquinolonas también se observan diferencias estadísticamente significativas entre las cepas que producen carbapenemasas y las que no. Sólo el 6% de las cepas resistentes a las fluoroquinolonas clásicas productoras de carbapenemasas son sensibles a delafloxacino en comparación con las cepas no productoras de carbapenemasas que son sensibles al fármaco en el 34,3% de los casos ($p < 0.01$).

Al analizar la actividad intrínseca de los tres fármacos, también se encuentran diferencias; así como, la CMI₉₀ es menor para delafloxacino que para las otras fluoroquinolonas (Tabla 2).

Las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos son frecuentemente difíciles de tratar especialmente si se necesita una terapia oral que pueda acortar la estancia hospitalaria; la aparición de delafloxacino ofrece una gran oportunidad, pero hay muy pocos datos sobre la actividad *in vitro* sobre estos microorganismos. Nuestros resultados muestran que delafloxacino es muy activo frente a cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos por mecanismos diferentes a la producción de carbapenemasas por lo que podría ser una alternativa terapéutica a considerar tras descartar la presencia de estos enzimas mediante pruebas microbiológicas rápidas. Esta mayor actividad *in vitro* respecto a las otras fluoroquinolonas se asocia a su peculiar estructura química, que limita su expulsión al exterior una vez que ha entrado en la célula [6].

Nuestros datos muestran una elevada actividad intrínseca del compuesto, con una CMI₅₀ inferior al resto de las fluoroquinolonas estudiadas y en el rango de los trabajos publicados previamente [7]. Sin embargo, debido a la rápida aparición de resistencia a otras fluoroquinolonas en el pasado, se debe hacer un uso adecuado del fármaco mediante la supervisión de los grupos PROA y utilizando las nuevas técnicas microbiológicas, que deben estar disponibles durante todos los días de la

semana para lograr la máxima eficacia del mismo y prevenir su utilización incorrecta y por tato, limitar a aparición de cepas resistentes al mismo [8].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Kocsis B, Gulyás D, Szabó D. Delafloxacin, Finafloxacin, and Zabofloxacin: Novel Fluoroquinolones in the Antibiotic Pipeline. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(12):1506. doi: 10.3390/antibiotics10121506.
- Abu Lila AS, Huwaimel B, Alobaida A, Hussain T, Rafi Z, Mehmood K, et al. Delafloxacin-Capped Gold Nanoparticles (DFX-AuNPs): An Effective Antibacterial Nano-Formulation of Fluoroquinolone. *Antibiotic (Basel)* 2022;15(16):5709. doi: 10.3390/ma15165709.
- Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* –an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):811-814. doi: 10.1080/22221751.2022.2048972.
- Pintado V, Ruiz-Garbajosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022:S2529-993X(22)00281-7. doi: 10.1016/j.eimce.2022.06.014.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 31.1, 2023. <https://www.eucast.org>
- Lindsay M. Avery and David P. Nicolau. Investigational drugs for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27(4):325-338. DOI: 10.1080/13543784.2018.1460354
- Jonathan C. Cho, Matthew P. Crotty, Bryan P. White, and Marylee V. Worley. What Is Old Is New Again: Delafloxacin, a Modern Fluoroquinolone. *Pharmacotherapy* 2018;38(1):108-121. DOI: 10.1002/phar.2050
- Jean SS, Gould IM, Lee WS, Hsueh PR. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Drugs*. 2019 May;79(7):705-714. DOI: 10.1007/s40265-019-01112-1.