

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT-91-2023/V1/12012023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Delafloxacino (Quofenix®) para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI)

**Fecha de publicación: 12/01/2023**

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de la piel y partes blandas (IPPB) constituyen una de las infecciones más prevalentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. En el informe de prevalencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias realizadas en España (informe EPINE 2021) (1), las IPPBs, aparecen como una de las principales causas de infección, representando el 4,56% y el 8,57% del total de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias, respectivamente.

El espectro clínico de las IPPBs es muy heterogéneo y complejo, abarcando desde cuadros leves como infecciones superficiales de la piel, infecciones moderadas como celulitis o abscesos cutáneos, hasta procesos graves con afectación sistémica como la fascitis necrotizante o la gangrena de Fournier (2). En general, y con el objetivo de simplificar su manejo clínico y terapéutico, la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) clasifica a las IPPBs como purulentas o no purulentas y, según su gravedad, en leves, moderadas o graves (3). Actualmente, y con la finalidad de armonizar y homogeneizar el espectro clínico de las IPPBs y para facilitar la evaluación clínica de nuevos antibióticos, se maneja el concepto de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras (ABSSSI: acrónimo de *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection*), (4) que engloba a todas aquellas infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos con lesiones de una superficie mínima de 75 cm<sup>2</sup> de enrojecimiento, induración o edema y que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas o abscesos cutáneos mayores. Además, determina la presencia concomitante de al menos un signo clínico de infección sistémica. La guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), recomienda, además, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso (5,6). Este tipo de infección requiere la administración rápida de terapia antibacteriana sistémica, y en la mayoría de los casos manejo quirúrgico y hospitalización para minimizar el daño tisular y evitar la diseminación de la infección.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las ABSSSI son, en general, los microorganismos Gram-positivos. Si bien la etiología predominante varía según el tipo de infección y su localización, en los estudios realizados en ABSSSI predominan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (7,8).

El acercamiento terapéutico de las ABSSSI ha cambiado drásticamente en los últimos años con el aumento de la frecuencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que inhabilita el uso de la mayoría de antibióticos beta-lactámicos, considerados de elección en este tipo de infecciones (3). 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% (9) mientras que en EEUU pueden alcanzar el 50% (10). En España, la prevalencia de SARM en aislamientos de *S. aureus* invasivos resultó del 19,2% en 2019 (11). El aumento de la prevalencia de infecciones por SARM ha determinado la aparición de diferentes iniciativas encaminadas a la concienciación del problema sanitario que representa y a la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos con actividad frente a SARM. De este modo, tanto la IDSA (12) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) han incluido a *S. aureus* entre los microorganismos prioritarios para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos (13).

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 (9). Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), las recomendaciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia o no de exudado purulento y en la gravedad de las mismas (3). De esta manera, la guía IDSA, recomienda el uso de antibióticos con actividad frente a SARM como vancomicina, daptomicina, linezolid, tedizolid, telavancina (en Europa sólo indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica) o ceftarolina en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas graves de la piel y tejidos blandos (3). En este contexto, dos nuevos antibióticos pertenecientes al grupo de lipoglicopéptidos, dalbavancina y oritavancina, han sido aprobados recientemente en Europa para el tratamiento de las ABSSSI (14,15).

El desarrollo de la mayoría de nuevos antibióticos recientemente aprobados para su uso en ABSSSI se han focalizado en su actividad frente a microorganismos Gram-positivos, especialmente frente a SARM y estreptococos. Sin embargo, los microorganismos Gram-negativos

también juegan un papel importante en la etiología de las ABSSSI, encontrándose involucrados en más de 13% como única causa de infecciones graves de piel y partes blandas en pacientes hospitalizados (16). Por tanto, la selección de la terapia antibiótica empírica, en caso de sospecha de ABSSSI en donde puedan jugar un papel las bacterias Gram-negativas, debe guiarse por criterios epidemiológicos locales, así como por el tipo de infección y las características individuales del paciente (17).

### DEXAFLOXACINO (QUOFENIX®)

Delafloxacino ha sido autorizado para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI) en adultos cuando se considere inadecuada la utilización de otros agentes antibacterianos que se recomiendan inicialmente para el tratamiento de estas infecciones (18).

Se presenta como polvo liofilizado para concentrado para solución para perfusión intravenosa. Cada vial contiene delafloxacino meglumina equivalente a 300mg de delafloxacino. Una vez reconstituido cada ml contiene 25 mg de delafloxacino. La dosis recomendada es de 300 mg cada 12 horas administrados durante 60 minutos por perfusión intravenosa.

Delafloxacino también puede ser administrado por vía oral en forma de comprimidos conteniendo 450 mg de principio activo con un intervalo de dosificación de 12 horas.

La duración total de tratamiento es de 5 a 14 días para ABSSSI.

#### Farmacología

Delafloxacino es una nueva fluoroquinolona (FQ) aniónica con afinidad de unión tanto a la ADN girasa como a la topoisomerasa IV.

#### Mecanismo de acción

Delafloxacino inhibe la topoisomerasa bacteriana IV y la ADN girasa (topoisomerasa II), enzimas necesarias para la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.

Las fluoroquinolonas (FQs) presentan distinto grado de afinidad por cada una de estas enzimas, lo que se traslada en espectros de actividad diferentes. En bacterias gram-negativas, la DNA girasa es más susceptible a la inhibición por las FQs, mientras que en gram-positivos, las FQs actúan sobre la topoisomerasa IV

La estructura química de delafloxacino es diferente a la del resto de FQs lo que le confiere una actividad similar frente a ambas enzimas que se traslada en un espectro de mayor actividad frente a bacterias Gram-positivas y una mayor penetrabilidad en los ambientes ácidos del foco de infección (19). La presencia de un sustituyente en C-7 convierte a la molécula en ligeramente ácida con lo que le

facilita la penetración transmembrana en un ambiente ácido (como es el caso de las ABSSSI).

#### Farmacodinamia

Delafloxacino ha demostrado tener actividad tanto *in vivo* como *in vitro* frente a los principales microorganismos Gram-positivos implicados en ABSSSI como *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), y resistente a meticilina (SARM) (18), estreptococos beta-hemolíticos (grupos A, B, C y G), estreptococos del grupo viridans (grupo *S. anginosus*) y *Enterococcus faecalis*. Asimismo, delafloxacino es activo frente a bacilos Gram-negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, así como frente a bacilos Gram-negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*.

Los puntos de corte clínicos establecidos por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) son  $\leq 0,25 / >0,25$ , y  $\leq 0,03 / >0,03$  mg/L para *S. aureus* (SASM y SARM) y estreptococos, respectivamente. Para bacilos Gram-negativos (*E. coli*) los puntos de corte se establecen en  $\leq 0,125 / >0,125$  mg/L.

#### Farmacocinética

La concentración máxima de delafloxacino en plasma se alcanzan al final de la perfusión intravenosa de 1 hora. La formulación de 300 mg IV y la oral de 450 mg cada 12 horas son bioequivalentes con respecto a la exposición total (AUC).

Delafloxacino posee un elevado volumen de distribución, aproximándose al volumen de agua total corporal (40 l), y se une en una proporción del 84% a proteínas plasmáticas. Delafloxacino es metabolizado principalmente por glucuronidación, siendo el fármaco original inalterado el componente predominante en el plasma. No hay metabolitos circulantes significativos (media = 9,6%) en humanos. No se metaboliza a través del citocromo CYP a diferencia de otras FQs, lo que le confiere una ventaja por menor riesgo de potenciales interacciones por esa vía.

Tras la administración de 300 mg de delafloxacino IV cada 12 horas, se logran concentraciones en estado de equilibrio después de aproximadamente 3-5 días. La vida media de delafloxacino intravenosa es de aproximadamente 10 horas.

Después de una dosis intravenosa única de delafloxacino el 65% del fármaco es excretado en la orina y el 28% se elimina en las heces. En caso de dosis única por vía oral, el 50% es eliminado en la orina y el 48% en heces. Delafloxacino se excreta en orina en forma inalterada y como metabolitos de glucurónidos. En heces se elimina de forma inalterada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl de  $\geq 30$  ml/min). La dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl de  $<30$  ml/min) se debe reducir a 200 mg por vía intravenosa cada 12 horas. La forma de administración por vía oral no requiere ajuste de dosis por función renal.

No se requieren ajustes en casos de insuficiencia hepática.

## Eficacia

La eficacia de delafloxacino ha sido evaluada para la indicación autorizada (ABSSSI) en un ensayo clínico de apoyo en fase II: RX-3341-202 (Estudio 202) y en dos estudios pivotaes de fase III (RX-3341-302 (Estudio 302) (20) y RX-3341-303 (Estudio 303) (21)).

Para la evaluación de la eficacia de delafloxacino se analizarán los resultados obtenidos en ambos estudios pivotaes: Estudio 302 y 303 (20, 21), conocidos como estudios PROCEED (PROve Clinical Efficacy and Effect of Delafloxacin).

Estudio 302 (20): Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de delafloxacino 300mg IV cada 12 horas, en comparación con vancomicina + aztreonam en pacientes con criterios de ABSSSI.

Estudio 303 (21): Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de delafloxacino 300 mg administrado por vía intravenosa (3 días) y oral (450 mg de 5-11 días), en comparación con vancomicina (IV 15 mg cada 12 horas) + 2 g de aztreonam (IV cada 12 horas) en pacientes con criterios de ABSSSI.

Ambos estudios fueron estratificados por tipo de infección y el 303 (21), también por índice de masa corporal ya que en los estudios en fase 2, se observó un mayor beneficio de delafloxacino frente a los comparadores en pacientes con  $IMC \geq 30$

Los criterios de inclusión de ambos estudios fueron pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de ABSSSI con procesos compatibles con celulitis/erisipelas, abscesos cutáneos mayores o infección de herida. Las lesiones debían ir asociadas a eritema, edema o induración con una extensión mínima de 75 cm<sup>2</sup>. Los pacientes seleccionados debían requerir al menos 5 días de tratamiento antibiótico, y presentar, además, dos o más signos de infección sistémica: inflamación de ganglios linfáticos regionales, fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), leucocitosis ( $\geq 10.000$  cel/uL), linfangitis, elevación de la proteína C reactiva, y presencia de drenaje o secreción purulenta.

Los pacientes con infecciones que involucraban a material protésico o asociadas con mordeduras de humanos o animales, osteomielitis, úlceras de decúbito, úlceras del pie diabético, artritis séptica, fascitis necrotizante o quemaduras que cubran  $>10\%$  de la superficie corporal fueron excluidos de los estudios.

Otros criterios de exclusión incluyeron comorbilidad subyacente grave (enfermedad hepática, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad cardíaca, neoplasia), antecedentes de trastornos convulsivos, embarazo o lactancia.

En el Estudio 302 los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con delafloxacino, 300 mg cada 12 horas en perfusión IV durante 1 hora o vancomicina, 15 mg

/ kg IV cada 12 horas administrada durante 2 horas y aztreonam, 2 g IV cada 12 horas durante 30 minutos. Se estableció una duración mínima del tratamiento de 5 días (10 dosis), y un máximo de 14 días (28 dosis). Se interrumpió el tratamiento con aztreonam o con placebo después de que los cultivos iniciales se confirmaran como negativos para bacterias Gram-negativas.

En el Estudio 303 se estudió la eficacia de delafloxacino, 300 mg, IV, cada 12 horas (6 dosis); seguido de delafloxacino, 450 mg por vía oral, administrada cada 12 horas (4 a 22 dosis adicionales) frente a vancomicina, 15 mg / kg, IV, (10 a 28 dosis) y aztreonam, 1 o 2 g, IV. La duración mínima del tratamiento se estableció en 5 días (10 dosis) y la máxima en 14 días (28 dosis). El tratamiento con aztreonam o placebo fue interrumpido tras la confirmación de la ausencia de bacterias Gram-negativas en las muestras analizadas.

En ambos ensayos pivotaes, la variable principal utilizada para la valoración de la eficacia de delafloxacino, fue la respuesta clínica evaluada por el investigador en la visita de seguimiento (FU) (día 14 + 1 desde la asignación aleatoria) con una duración del tratamiento de hasta 14 días tanto para delafloxacino como para el grupo comparativo. El análisis se realizó considerando el resultado de la curación y el éxito clínico en las poblaciones por intención de tratar (ITT) y clínicamente evaluable (CE).

La respuesta clínica se categorizó como cura (resolución completa de síntomas), mejoría (cercana a la resolución con algún síntoma remanente, pero sin requerir terapia antibiótica), fallo (cuando requería tratamiento antibiótico adicional fuera del estudio o cirugía mayor no programada), o indeterminada.

La curación clínica se definió como la resolución completa de todos los signos y síntomas iniciales de ABSSSI en las visitas de final de tratamiento (EOT), seguimiento (FU) y última visita de seguimiento (LFU: día 21-28); sin embargo, si el eritema era el único signo de infección observado en la visita de EOT o FU, y el eritema estaba ausente en la visita de LFU, el caso se clasificaba como cura clínica en las visitas de EOT (derivado), FU (derivado) y LFU.

El éxito clínico se definió como la cura o mejoría clínica en el momento en el que el investigador consideró que no era necesaria la administración de más antibiótico.

La variable principal fue la utilizada para evaluar la eficacia, en términos de no inferioridad de delafloxacino respecto al comparador. La determinación de no inferioridad requería que el límite inferior del Intervalo de Confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10% en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (6).

Entre ambos estudios se aleatorizaron un total de 1.510 pacientes que se corresponden con la población ITT, de los cuales 660 pertenecían al estudio 302 y 850 al estudio 303. Del total de pacientes aleatorizados, en 1.042 casos se obtuvo un resultado microbiológico positivo (población MITT). Entre ellos 959 pacientes fueron considerados

microbiológicamente evaluables (ME), 445 en el estudio 302 y 514 en el estudio 303.

Las características basales, tanto demográficas como clínicas (distribución de tipo de ABSSSI, tamaño de la lesión, signos sistémicos y locales, microorganismos involucrados en el proceso infeccioso, comorbilidades) estaban, en general bien balanceadas en ambos estudios pivotales y en ambas ramas (delafloxacino vs vancomicina). En el estudio 302, el 39%, 35%, 25% y <1% de los pacientes presentaban celulitis, infección de herida, absceso cutáneo mayor e infección por quemadura, respectivamente. Estos mismos datos para el estudio 303 resultaron del 48%, 26%, 25% y 1%. La superficie media del área de las lesiones en los pacientes del estudio 302 y 303 fueron aproximadamente 300 cm<sup>2</sup> y 353 cm<sup>2</sup>, respectivamente.

El microorganismo más prevalente aislado en ambos estudios pivotales fue *S. aureus*, que se identificó en el 66% y el 58% de la población ITT con resultado microbiológico positivo (MITT), en los estudios 302 y 303, respectivamente. Entre los aislamientos de *S. aureus*, el 52% y el 36% resultaron ser SARM, para estos mismos estudios, respectivamente.

El porcentaje de aislamientos de bacilos Gram-negativos en la población MITT resultó del 11,8% y del 15,7 % en los estudios 302 y 303, respectivamente. Entre ellos, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *E. coli* fueron los microorganismos más frecuentemente aislados.

El análisis de la variable principal para el Estudio 302, pone de manifiesto que, en la población ITT, la tasa de curación en la visita FU resultó del 52,0% en el grupo de delafloxacino y del 50,5% en el grupo de vancomicina + aztreonam. En la población de CE, las tasas de curación en la visita de seguimiento también fueron comparables (delafloxacino 59,2% frente a vancomicina + aztreonam 58,2%). Las tasas de curación son relativamente bajas en comparación con algunos otros estudios en ABSSSI (14,15). En la evaluación de esta variable, se demostró la no inferioridad de delafloxacino frente a vancomicina + aztreonam, ya que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% estaba por encima del margen preespecificado del -10% para el criterio de valoración principal tanto en la población ITT (-6,1%) como en la CE (-7,8%).

Las tasas de éxito (curación + mejoría cuando el investigador consideró que no se necesitaban más antibióticos en las poblaciones respectivas) en la población ITT en la visita FU resultaron del 81,6% para el grupo de delafloxacino y del 83,3% para el grupo de vancomicina + aztreonam (IC del 95%: -7,6, 4,1). En la población CE, las tasas de éxito fueron del 97,1% en el grupo de delafloxacino y del 97,5% en el grupo de vancomicina + aztreonam (IC del 95%: -3,7, 2,7).

En el Estudio 303 las tasas de curación en la visita a la FU en la población ITT fueron del 57,7% en el grupo de delafloxacino y del 59,7% en el grupo de vancomicina + aztreonam, ligeramente más altas en comparación con el Estudio 302. Para la población ITT, el límite inferior del

intervalo de confianza del 95% se situó por encima del margen preespecificado del -10% (-8,6%). En la población de CE, las tasas de curación en la visita de FU fueron del 62,3% (grupo delafloxacino) frente al 68,1% (grupo vancomicina + aztreonam), IC del 95%: -12,9, 1,4. El límite inferior del IC del 95% estaba por debajo del margen de no inferioridad (-10%).

Las tasas de éxito clínico en la población ITT en la visita FU fueron del 87,2% en el grupo de delafloxacino y del 84,8% en el grupo de vancomicina + aztreonam (IC del 95%: -2,2, 7,2). En la población CE, las tasas de éxito fueron del 96,3% en el grupo de delafloxacino y del 97,0% en el grupo de vancomicina + aztreonam (IC del 95%: -3,5; 2,2).

Los principales resultados de eficacia de delafloxacino y vancomicina+aztreonam en función de cada variable y grupo poblacional en los estudios pivotales 302 y 303 se muestran en las Tablas 1 y 2.

En el Estudio 302, el análisis de la variable principal [evaluación clínica del investigador (curación y el éxito clínico) en la visita de seguimiento (FU) (día 14 + 1 desde la asignación aleatoria)], demostró la no inferioridad de delafloxacino frente al comparador, vancomicina+aztreonam, tanto en la población ITT como CE.

En el Estudio pivotal 303, donde se ensayaba delafloxacino IV con cambio a administración oral, se cumplieron los criterios de no inferioridad en la población ITT pero no se cumplieron en la población CE (límite inferior del IC 95% se situó por debajo del 10%)

**Tabla 1. Resumen de la eficacia de delafloxacino en el estudio 302 (20)**

	Delafloxacino n (%)	Vancomicina+aztreonam n(%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Población ITT (nº)</b>	331	329	
<b>1. Variable Principal: Valoración clínica del investigador en la visita de seguimiento (FU)</b>			
<b>1.1. Cura: Resolución completa de todos los signos y síntomas</b>			
	172 (52)	166 (50.5)	1.5 (-6.1, 9.1)
<b>1.2 Éxito Clínico: pacientes curados o mejorados donde no se requirió más antibióticos</b>			
	270 (81.6)	274 (83.3)	-1.7 (-7.6, 4.1)
<b>Población CE (nº)</b>	240	244	
<b>1. Variable Principal: Valoración clínica del investigador en la visita de seguimiento (FU)</b>			
<b>1.1. Cura: Resolución completa de todos los signos y síntomas</b>			
	142 (59.2)	142 (58.2)	1.0 (-7.8, 9.7)
<b>1.2 Éxito Clínico: pacientes curados o mejorados donde no se requirió más antibióticos</b>			
	233 (97.1)	238 (97.5)	-0.5 (-3.7, 2.7)

**Tabla 2. Resumen de la eficacia de delafloxacino en el estudio 303 (21)**

	Delafloxacino n (%)	Vancomicina+aztreonam n(%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Población ITT (nº)</b>	423	427	
<b>1. Variable Principal: Valoración clínica del investigador en la visita de seguimiento (FU)</b>			
<b>1.1. Cura: Resolución completa de todos los signos y síntomas</b>			
	244 (57.7)	255 (59.7)	-2.0 (-8.6, 4.6)
<b>1.2 Éxito Clínico: pacientes curados o mejorados donde no se requirió más antibióticos</b>			
	369 (87.2)	362 (84.8)	2.5 (-2.2, 7.2)
<b>Población CE (nº)</b>	353	329	
<b>1. Variable Principal: Valoración clínica del investigador en la visita de seguimiento (FU)</b>			
<b>1.1. Cura: Resolución completa de todos los signos y síntomas</b>			
	220 (62.3)	224 (68.1)	-5.8 (-12.9, 1.4)
<b>1.2 Éxito Clínico: pacientes curados o mejorados donde no se requirió más antibióticos</b>			
	340 (96.3)	319 (97.0)	-0.6 (-3.5, 2.2)

## Seguridad

La seguridad de delafloxacino ha sido evaluada en un total de 2.658 pacientes, entre ellos 814 pacientes en estudios de Fase I y 868 pacientes en estudios en Fase II y III.

En los estudios en Fase II y III, la exposición a delafloxacino se situó en un rango entre 0,5 y 14,0 días con una media de 6,8 días. La mayoría de los pacientes (59,2%) recibieron entre 11 y 28 dosis y el 40,7% recibieron  $\leq$  10 dosis.

En el análisis conjunto de los estudios en Fase III, el 45,1% y 47,7% de los pacientes incluidos en los grupos de tratamiento con delafloxacino y vancomicina+aztreonam, respectivamente, experimentaron algún evento adverso durante el tratamiento (treatment-emergent adverse event (TEAE), la mayoría de éstos, resultaron ser leves o moderados. Menos de un 4% de los pacientes evidenció algún evento adverso grave, entre ellos, el 1,8 y 3,5% en el grupo de delafloxacino y vancomicina+aztreonam, respectivamente, debieron discontinuar el tratamiento debido a algún TEAE.

El 22,1% de los TEAE en el grupo de pacientes tratados son delafloxacino y el 26,1% en el grupo de vancomicina+aztreonam fueron considerados efectos adversos relacionados con el tratamiento (Treatment related adverse events (TRAES)), entre ellos, el 0,8 y el 2,4% de los pacientes discontinuaron el mismo en cada grupo de tratamiento respectivamente.

Los efectos adversos más frecuentes ( $\geq$ 2% en cada grupo) relacionados con el tratamiento con delafloxacino y vancomicina+aztreonam fueron náuseas (6,1 vs 4,3%), diarrea (6,1 vs 2,0%) y alteraciones en piel y tejido subcutáneo (0,9 vs 4,7%; prurito, urticaria, dermatitis, rash cutáneo). El 0,3 y el 0,5% de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con delafloxacino y vancomicina+aztreonam, respectivamente, experimentaron algún efecto adverso grave relacionado con el tratamiento.

El perfil de tolerabilidad en ambos grupos se mantenía de forma consistente independientemente de las características basales de los pacientes (edad, sexo, grado de función renal, diabetes, IMC o historial de hepatitis B o C).

### *Efectos adversos de especial interés*

El análisis de estos efectos se centró en aquellos aspectos ya conocidos de otros antibióticos pertenecientes al grupo de las fluorquinolonas, como posibles eventos hepáticos, miopatías, arritmias por prolongación del QT cardíaco, fototoxicidad, reacciones alérgicas, neuropatías, convulsiones, disglucemia y tendinopatías.

En el análisis conjunto de los estudios de Fase III, pocos pacientes experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento: se detectaron un 2,2% y un 2,7% de efectos adversos hepáticos relacionados con el tratamiento en los grupos de pacientes que recibieron delafloxacino y vancomicina+aztreonam, respectivamente 0,9% vs 2,7% de potencial miopatía, 0,3% vs 0,1% hiperglicemias, 0,1% vs 0,3% hipoglucemia, potencial neuropatía periférica (0,1%

vs 0,3%), potencial prolongación del intervalo QT (0% vs 0,1%) y no hubo casos de tendinopatías ni roturas de tendón. No se excluyó a ningún paciente en ambos estudios por estos efectos.

Las tasas de eventos adversos relacionados con miopatías fueron menores en los pacientes del grupo de delafloxacino frente al grupo comparador (1,0% y 2,4%, respectivamente). Estos eventos fueron considerados leves o moderados. No se atribuyeron interrupciones del tratamiento por este efecto adverso en el grupo de pacientes tratados con delafloxacino.

Los casos de neuropatía periférica relacionados con el tratamiento resultaron del 0,2% y del 0,3%, en los grupos de pacientes tratados con delafloxacino y el comparador, respectivamente. No se atribuyeron interrupciones del tratamiento por este efecto adverso en el grupo de pacientes tratados con delafloxacino.

Se objetivaron un 0,1% de casos de convulsiones en ambos grupos de pacientes, resultando similares en el grupo de delafloxacino y del comparador. No se evidenciaron interrupciones del tratamiento debido a esta causa en ambos grupos de pacientes.

Los efectos adversos relacionados con tendinopatías fueron similares entre los pacientes pertenecientes al grupo de delafloxacino y el comparador (0,3% y 0,1%, respectivamente). No se informaron casos de rotura de tendones. Estos eventos resultaron leves o moderados y no conllevaron interrupciones del tratamiento en ambos grupos de pacientes.

Las tasas de posibles reacciones alérgicas relacionadas con el tratamiento fueron menores en los pacientes del grupo de delafloxacino en comparación con el grupo de vancomicina+aztreonam (1,3% y 3,5%, respectivamente).

Tres pacientes (0,3%) en el grupo de delafloxacino experimentaron eventos de posible prolongación del intervalo QT (síncope) en comparación con 1 paciente (0,1%) en el grupo de vancomicina+aztreonam (pérdida de conciencia). No se atribuyeron interrupciones del tratamiento debidos a efectos adversos de posible prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con delafloxacino.

Dos pacientes (0,2%) en el grupo de delafloxacino tuvieron diarrea por *C. difficile* en comparación con ninguno en el grupo comparador. En ambos pacientes, los eventos de diarrea se consideraron relacionados con el tratamiento y de gravedad leve. No hubo interrupciones del tratamiento atribuidos a la diarrea por *C. difficile* en pacientes tratados con delafloxacino.

Un paciente (0,1%) en el grupo de delafloxacino experimentó un evento de potencial fototoxicidad en un estudio de fase II. Finalmente, este efecto adverso no se consideró relacionado con el tratamiento. No se atribuyeron interrupciones del tratamiento relacionados con eventos de fototoxicidad en pacientes tratados con delafloxacino.

### Efectos adversos graves

La incidencia de efectos adversos graves en el análisis de seguridad de los estudios fase II y III fue similar entre ambos grupos de tratamiento (3,7% con delafloxacino y 3,8% con vancomicina+aztreonam). Los más comunes fueron las infecciones (2,2%), seguido de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (0,5%), trastornos psiquiátricos (0,2%) y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (0,2%). La mayoría de los eventos fueron considerados no relacionados con el tratamiento. En un total de seis pacientes se evidenciaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, 2 pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con delafloxacino (1 paciente con hipertransaminemia y 1 paciente con urticaria), y 4 pacientes tratados con vancomicina+aztreonam (2 pacientes con fallo renal, 1 paciente con insuficiencia renal aguda y 1 paciente con erupción cutánea)

### Muertes

Se objetivaron un total de 4 TEAEs que provocaron la muerte del paciente, 1 en el grupo de delafloxacino (shock séptico) y 3 en el grupo de vancomicina+aztreonam (infarto de miocardio, isquemia intestinal y embolia pulmonar). Ninguno de estos TEAEs se relacionó con el tratamiento.

## DISCUSIÓN

Tanto la FDA como la EMA han estandarizado los criterios de definición de la ABSSSI y han establecido parámetros clínicos para concretar aquellas situaciones en las que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad. Así mismo, ambas instituciones establecen, en sus propios documentos, los criterios de evaluación de la eficacia terapéutica (4-6).

En este sentido, la EMA recomienda como variable principal para evaluar la eficacia de un antibiótico el resultado clínico documentado en la visita de test de curación (TOC), realizada entre los días 7-14 después de finalizar el tratamiento, por lo que no representa la variable principal definida en los ensayos. En los estudios 302 y 303, la evaluación de la eficacia se realizaba entre los días 7-14 desde la aleatorización, esto es, entre los días 0-9 después de finalizar el tratamiento, teniendo en cuenta la duración de este. Por este motivo, se realizaron análisis de sensibilidad en las visitas de evaluación post-tratamiento (PTE) para cubrir la ventana de análisis recomendada por la EMA.

En los dos estudios pivotaes, las tasas de curación en ambos grupos de tratamiento resultaron bajas en comparación con otros estudios de ABSSSI (14,15). Estos resultados podrían explicarse por el anticipado momento de la visita de seguimiento (día 14 + 1 desde la asignación aleatoria) y por la estricta definición de la curación clínica (resolución completa de todos los signos y síntomas iniciales de ABSSSI en la FU).

Desde el punto de vista clínico, las ABSSSI representan, en realidad, un amplio rango de enfermedades, que van desde

aquellas infecciones graves en pacientes previamente sanos, hasta infecciones de menor gravedad en pacientes con comorbilidad subyacente (9). Además, la evaluación clínica del paciente con ABSSSI debe establecer las posibles causas, gravedad de infección y comorbilidades, así como tener en cuenta la epidemiología local de resistencias de los principales microorganismos implicados para optimizar el tratamiento de la misma (3).

El manejo de estas infecciones normalmente implica una combinación de desbridamiento quirúrgico o el drenaje y la instauración de terapia antibiótica empírica. La terapia debe cubrir los microorganismos más frecuentemente implicados (principalmente Gram-positivos: *Streptococcus* grupo A y *S. aureus*). La elección del antibiótico depende de la presentación clínica. En la infección por Gram-positivos sin sospecha de SARM está indicado el uso de penicilinas, penicilinas antiestafilocócicas, cefalosporinas, clindamicina o cotrimoxazol. En aquellas situaciones en las que es probable la infección polimicrobiana el tratamiento antibiótico utilizado debe cubrir la amplia gama de patógenos observados, entre ellos los bacilos Gramnegativos. En caso de sospecha de SARM, se considera de elección inicial un tratamiento empírico con cobertura para SARM con la posibilidad de un posterior desescalado guiado por la información microbiológica (22).

El enfoque del desarrollo de antibióticos para el tratamiento ABSSSI ha estado marcado desde hace años sobre la cobertura de infecciones producidas por microorganismos Grampositivos, especialmente SARM. Sin embargo, el riesgo de instauración de una terapia antimicrobiana inapropiada aumenta en ABSSSI cuando están involucrados microorganismos Gramnegativos y mixtos (23,24).

Aunque los patógenos gramnegativos pueden desempeñar un papel importante en casos de ABSSSI polimicrobianas, también se encuentran cada vez más en situaciones de infecciones monomicrobianas (5,6). Algunos autores reportan casos de infecciones monomicrobianas por bacilos Gramnegativos e infecciones polimicrobianas en un 12,8% y 10,6-20,5%, respectivamente en pacientes hospitalizados con ABSSSI graves (23,24).

En ambos estudios pivotaes, se incluyeron pacientes con infecciones limitadas a celulitis/erisipelas, abscesos e infecciones de heridas. Entre ellas, hay que reseñar el bajo número de pacientes con infecciones de quemaduras e infecciones de herida quirúrgica. No se han estudiado otros tipos de infecciones cutáneas. La aplicación de las definiciones de ABSSSI en estos estudios, excluye determinados tipos de infecciones, como las infecciones de pie diabético, osteomielitis o úlceras de decúbito, para limitar la posibilidad de incluir pacientes con infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos. Sin embargo, en los estudios pivotaes 302 y 303 el porcentaje de aislamientos de bacilos Gram-negativos en la población MITT resultó del 11,8% y del 15,7%, respectivamente. Estos porcentajes están en consonancia con lo reportado en otras publicaciones (24,25), pero son significativamente mayores en comparación con otros estudios pivotaes en

donde se evalúa la eficacia de otros antibióticos en ABSSSIs (14,15).

En ambos estudios se objetivaron un bajo número de pacientes de edad avanzada y un porcentaje de diabéticos menor al de la población general. La experiencia en pacientes mayores de 75 años, en ambos estudios pivotales, resultó limitada. Los pacientes con shock tóxico, neutropenia (recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup>) o pacientes gravemente inmunocomprometidos no se incluyeron en los estudios pivotales.

Las fluoroquinolonas como ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino no son antibióticos de elección frente a las ABSSSIs. Esto es debido, entre otras razones, a la disminución de su actividad en el caso de infección por SARM. En comparación al resto de fluorquinolonas, delafloxacino es un antibiótico que amplía su espectro de actividad frente a SARM. En este sentido, delafloxacino ha demostrado una mayor actividad *in vitro* e *in vivo* frente a la mayoría de las bacterias grampositivas implicadas en ABSSSIs en comparación con levofloxacino, incluidos los aislados de SARM y los aislados no sensibles a levofloxacino (25).

La resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo delafloxacino, puede ocurrir debido a mutaciones en los puntos diana de las enzimas bacterianas topoisomerasa IV y ADN-girasa referidas como regiones determinantes de la Resistencia a Quinolonas (QRDRs), o a través de otros mecanismos de resistencia como los mecanismos de expulsión.

Se puede observar resistencia cruzada entre delafloxacino y otras fluoroquinolonas, aunque algunas resistencias aisladas a otras fluoroquinolonas pueden conservar la sensibilidad a delafloxacino. Esto es debido a que para que el microorganismo adquiera resistencia a delafloxacino necesita generar mutaciones lo suficientemente extensas en ambas enzimas para afectar significativamente su susceptibilidad

En los estudios pivotales 302 y 303, el porcentaje de aislamientos de SARM en la población MITT fueron elevados, representando un 52% y 36% del total de aislamientos de *S. aureus*, respectivamente (18).

En el estudio 302, y en la población microbiológicamente evaluable (ME: población MITT clínicamente evaluables), tanto el grupo de delafloxacino como el del comparador se mostraron muy activos frente a ABSSSI causadas por SARM y SARM, mostrando una eficacia de 96,6 vs 98,2% y 100 vs 98,5%, respectivamente. Del mismo modo, el estudio 303 demostró una elevada eficacia del tratamiento con delafloxacino y el comparador y muy similar a la alcanzada en el estudio 302 frente a SARM y SARM (100 vs 97,0% y 96,0 vs 97,0%, respectivamente). (20,21)

En el estudio 302 y para la población ME, la eficacia del tratamiento resultó del 100%, tanto en el grupo de delafloxacino como en el del comparador, en aquellas ABSSSIs en la que se objetivó la presencia de bacilos Gramnegativos (100% en ambas ramas de tratamiento). Sin embargo, en el estudio 303 los datos de eficacia del

tratamiento para esta población resultaron mayores para el grupo de delafloxacino que para el comparador (100 vs 93,7%).

En el análisis de la eficacia en ambos estudios pivotales, y teniendo en cuenta la variable principal, basada en la curación y éxito clínico en la visita de seguimiento (FU) (día 14 + 1 desde la asignación aleatoria) en la población ITT, se demostró la no inferioridad de delafloxacino frente al comparador vancomicina + aztreonam. Sin embargo, estos mismos criterios aplicados a la población CE, demostraron la no inferioridad de delafloxacino exclusivamente en el estudio pivotal 302. En el estudio 303, el análisis de la variable principal en la población CE no cumplió los criterios de no inferioridad (límite inferior del IC 95% se situó por debajo del 10%).

Hay que tener en cuenta que el perfil de paciente que más se va beneficiar de delafloxacino es el participante en el estudio 303, donde precisamente no ha conseguido demostrar la no inferioridad en el análisis de población CE.

Finalmente, el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) de la EMA consideró aceptable considerar la población primaria ITT (todos los pacientes aleatorizados) para el análisis primario y tener en cuenta la población de CE como secundaria.

El uso de FQ se ha asociado con eventos adversos especialmente graves e irreversibles. Éstos incluyen tendinopatías, neuropatía periférica (parestesia, hipoestesia, disestesia y debilidad), reacciones adversas del SNC (ansiedad, agitación, convulsiones, depresión, alucinaciones, aumento de la presión intracraneal, insomnio, nerviosismo y temblores) y exacerbación de miastenia gravis (19). En los estudios pivotales no se objetivaron ningún efecto adverso grave ni muertes relacionadas con el tratamiento con delafloxacino para los eventos adversos habitualmente relacionados con el uso de FQ. Sin embargo, los datos obtenidos en los estudios de fase 2 y 3 son limitados como para extrapolar conclusiones sobre la seguridad de delafloxacino en relación al riesgo de reacciones adversas graves con frecuencia rara y muy rara.

En general, en los estudios pivotales 302 y 303, delafloxacino fue bien tolerada en las dosis intravenosas y orales aplicadas. El tamaño de la base de datos de seguridad presentada puede considerarse apropiada para caracterizar el perfil de seguridad del antibiótico. La descripción general de los datos de seguridad muestra perfiles comparables para delafloxacino y su comparador vancomicina + aztreonam. Los TEAE más frecuentes después de la administración de delafloxacino fueron náuseas (9,1%), diarrea (8,6%), infección (5,2%), extravasación del lugar de perfusión (4,7%) y dolor de cabeza (3,5%). Se notificaron más TEAE relacionados con trastornos gastrointestinales para delafloxacino en comparación con el comparador tanto en los estudios de fase 3 (10,9 frente al 6,0%) como en los estudios de fase 2 (25,2% frente al 20,8%). A este respecto, significar que se objetivaron 2 casos (0,2%) de diarrea por *C. difficile* en el grupo de delafloxacino por ninguno en el grupo comparador. En ambos pacientes, los eventos de diarrea se

consideraron relacionados con el tratamiento pero de gravedad leve.

Actualmente, los antibióticos aprobados por la EMA para el tratamiento de ABSSSI incluyen vancomicina, teicoplanina, linezolid, tedizolid, daptomicina, tigeciclina, ceftarolina, dalbavancina y oritavancina. Vancomicina es uno de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de infecciones por SARM, y es considerado como uno de los antibióticos de elección en el tratamiento de las ABSSSI (3). Aztreonam es un antibiótico beta-lactámico con actividad frente a microorganismos gramnegativos. El uso de la terapia combinada vancomicina+aztreonam, con la retirada de este último en caso de ausencia de crecimiento de microorganismos Gramnegativos, utilizado como comparador en los estudios pivotaes para la evaluación de la eficacia de delafloxacino en ABSSSI es adecuado. Esta elección, es además apropiada debido al elevado porcentaje de SARM en ambos estudios pivotaes.

La gravedad de las ABSSSI, la presencia de posibles comorbilidades en el paciente, la necesidad de administración (al menos inicialmente) de terapia intravenosa y en muchos casos la necesidad de un manejo quirúrgico, constituyen factores que condicionan el manejo hospitalario del paciente (26). Con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización y de uso racional de antibióticos (PROA), se han generado discusiones sobre diferentes estrategias orientadas al manejo extrahospitalario de este tipo de infecciones con el objetivo de evitar riesgos para el paciente (infecciones asociadas al uso de dispositivos intravasculares, trombosis, tromboflebitis, etc.), mejorar su calidad de vida y evitar costes innecesarios (27-29). En este contexto, la utilización de pautas de tratamiento antibiótico por vía parenteral inicialmente, continuadas con pautas de administración por vía oral hasta el final de tratamiento empieza a ser habitual en la práctica clínica actual, facilitando el manejo extrahospitalario del paciente (30-33).

Algunos de los factores clave para la toma de decisiones terapéuticas en ABSSSI deberían incluir la epidemiología local de infección por SARM, la tolerabilidad, las limitaciones de formulación, pautas y vías de administración y los relacionados con los efectos secundarios del antibiótico a utilizar. En este sentido, destacar los conocidos efectos adversos de algunos antibióticos aprobados para su uso en ABSSSI como vancomicina (nefrotoxicidad), linezolid y tedizolid (trombocitopenia), daptomicina (miopatías) y la necesidad de ajustes de dosis en situaciones de déficit de la función renal (ceftarolina, daptomicina, dalbavancina y vancomicina).

Las pautas de tratamiento con vancomicina, teicoplanina, tigeciclina, linezolid, tedizolid y ceftarolina se basan en regímenes de administración de multidosis iv diaria, dalbavancina y oritavancina permiten un régimen de dosificación en una o dos dosis únicas por vía iv, y linezolid y tedizolid presentan una buena biodisponibilidad por vía oral, por lo que presentan también formas farmacéuticas para administración oral. Delafloxacino es una alternativa más que permite el cambio de formulación

desde la vía parenteral a la oral, y que puede ser útil en situaciones de ABSSSI en donde se sospeche la presencia, de microorganismos gramnegativos, evitando la terapia combinada con más de un antibiótico. Por tanto, este antibiótico se incorpora a un arsenal terapéutico bien provisto y en el que existen varias opciones de tratamiento antibiótico. Algunas de ellas permiten un mejor manejo ambulatorio del paciente, bien por la posibilidad de cambios a regímenes de tratamiento por vía oral (linezolid, tedizolid, delafloxacino), o por la posibilidad de administración de una única dosis por vía parenteral (dalbavancina y oritavancina).

## CONCLUSIÓN

Delafloxacino tanto en el tratamiento completo por vía parenteral a la dosis de 300 mg cada 12 horas en perfusión intravenosa como en el tratamiento secuencial por vía oral a la dosis de 450 mg cada 12 horas ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a vancomicina (15 mg/kg dos veces al día) y aztreonam 1 o 2 g, IV en adultos con infecciones que cumplen los requisitos de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras (ABSSSI).

El perfil de seguridad de delafloxacino es similar al del resto de fluorquinolonas y se mostró comparable a vancomicina+aztreonam en los estudios pivotaes 302 y 303. Sin embargo, no se puede observar ninguna ventaja de seguridad significativa de delafloxacino sobre las otras fluoroquinolonas que justifique una indicación sin limitaciones de uso en el tratamiento de las ABSSSI.

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 en los que se plantee un manejo extrahospitalario del paciente, delafloxacino constituye una alternativa terapéutica cuando resulte inapropiado el tratamiento con otras alternativas habitualmente recomendadas, como es el caso de los glicopéptidos y otros antibióticos autorizados para el tratamiento de ABSSSI (linezolid, tedizolid, dalbavancina y oritavancina). Delafloxacino puede ser útil en el tratamiento de ABSSSI en donde se sospeche la presencia de microorganismos gramnegativos, evitando el uso de terapia combinada con más de un antibiótico.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **QUOFENIX®** (delafloxacino) indicado en infecciones bacterianas agudas de la piel y de los tejidos blandos de la piel, cuando se considere inapropiado el uso de otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento inicial de estas infecciones, **limitando su financiación**, a pacientes con 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 en los que se planteó un manejo extrahospitalario del paciente, cuando resulte inapropiado el tratamiento con otras alternativas habitualmente recomendadas, como es el caso de los glicopéptidos y otros antibióticos autorizados para el tratamiento de ABSSSI (linezolid, tedizolid, dalbavancina y oritavancina). Delafloxacino puede ser útil en el tratamiento de ABSSSIs en donde se sospeche la presencia de microorganismos gramnegativos, evitando el uso de terapia combinada con más de un antibiótico. Esta prescripción debería estar supervisada por el equipo PROA (Programas de optimización de uso de los antibióticos) del hospital.*

## REFERENCIAS

1. Estudio EPINE-EPPS nº 31: 2021. Informe España. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027122021.pdf/reports-esp>
2. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico 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.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, E. Dellinger P, Goldstein EJC, Gorbach SL, 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.
4. FDA Guideline ABSSSI 2013. Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71052/download>
5. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Disponible en: [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)
6. EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Disponible en: [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)
7. 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.
8. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR and Childs LM. Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. Am J Health-Syst Pharm. 2014; 71:621-633.
9. 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:E377-E385.
10. Zervos MJ, Freeman K, Vo L, Haque N, Pokhama H, Raut M, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. J Clin Microbiol. 2012; 50:238-45.
11. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>
12. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis. 2009; 48:1-12
13. WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
14. European Public assessment report (EPAR) for Xydalba. European Medicines Agency. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA\\_R/xydalba](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA_R/xydalba)
15. European Public assessment report (EPAR) for Orbactiv. European Medicines Agency. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA\\_R/orbactiv](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA_R/orbactiv)
16. Halilovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. J Infect 2012; 65:128-34.
17. Russo A, Concia E, Cristini F, et al. Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections. Clin Microbiol Infect 2016;22 Suppl 2:S27-36.
18. European Public assessment report (EPAR) for Quofenix. European Medicines Agency. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA\\_R/quofenix](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPA_R/quofenix)
19. Scott, L.J. Delafloxacino: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. Drugs 80, 1247-1258 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01358-0>
20. Pullman J, Gardovskis J, Farley B, Sun E, Quintas M, Lawrence L, Ling R, Cammarata S; PROCEED Study Group. Efficacy and safety of delafloxacino compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. J Antimicrob Chemother. 2017 Dec 1;72(12):3471-3480.
21. O'Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, Lawrence L, Liang S, Cammarata S; PROCEED Study Group. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacino With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. Clin Infect Dis. 2018 Aug 16;67(5):657-666.

22. Thomas M. File, Jr, Joseph S. Solomkin, Sara E. Cosgrove, Strategies for Improving Antimicrobial Use and the Role of Antimicrobial Stewardship Programs, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 53, Issue suppl\_1, August 2011, Pages S15–S22
23. Berger A, Oster G, Edelsberg J, Huang X, Weber DJ. Initial treatment failure in patients with complicated skin and skin structure infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2013; 14:304–12.
24. Halilovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. *J Infect* 2012; 65:128–34.
25. Golan Y. Current Treatment Options for Acute Skin and Skin-structure Infections. *Clin Infect Dis*. 2019;68(Suppl 3):S206-S212. doi:10.1093/cid/ciz004.
26. David AT, Bisan AS, Gregory JM, William RM, Yu-Hsiang H, Anusha K, et al. Factors Associated with Decision to Hospitalize Emergency Department Patients with Skin and Soft Tissue Infection. *West J Emerg Med*. 2015; 16(1): 89–97.
27. Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest*. 2005;128(2):489-95.
28. Bamford KB, Desai M, Aruede MJ, Lawson W, Jacklin A, Franklin BD. Patients' views and experience of intravenous and oral antimicrobial therapy: room for change. *Injury*. 2011;42 Suppl 5:S24-S7.
29. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernandez-Sabe N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):922-8.
30. Jenkins TC, Allison L, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and Soft-Tissue Infections Requiring Hospitalization at an Academic Medical Center: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2010; 51:895–903.
31. Nguyen HH. Hospitalist to home: outpatient parenteral antimicrobial therapy at an academic center. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S220-S223.
32. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20:3-18.
33. Lizanne B, Rosemary Z. Addressing Concerns about Changing the Route of Antimicrobial Administration from Intravenous to Oral in Adult Inpatients. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(4):318-26.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

#### Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

**Eduardo Padilla León.** Jefe de Servicio de Microbiología. Laboratorio de Referencia de Catalunya

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Academia Española de Dermatología y Venereología, el Foro Español de Pacientes, la 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 Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.