



INFORME BREVE

Actividad *in vitro* de delafloxacin frente a microorganismos aislados de infecciones osteoarticulares y de piel y partes blandas en Buenos Aires, Argentina

Federico Nicola*, Natalia Azula, Gabriela Santoni y Jorgelina Smayevsky

Laboratorio de Bacteriología, Micología y Parasitología; Departamento de Análisis Clínicos; Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Av. Galván 4102, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 14 de agosto de 2020; aceptado el 12 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 28 mayo 2021

PALABRAS CLAVE

Delafloxacin;
Actividad *in vitro*;
Infecciones de piel;
Infecciones
osteoarticulares

KEYWORDS

Delafloxacin;
In vitro activity;
Skin infections;
Osteoarticular
infections

Resumen Se estudió la actividad *in vitro* de delafloxacin, ciprofloxacina y levofloxacina por los métodos epsilométrico y de difusión por discos frente a 181 aislamientos clínicos de infecciones de piel y osteoarticulares. Se incluyeron 40 *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), 44 *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM), 46 estafilococos coagulasa negativos (ECN), 23 *Klebsiella pneumoniae* y 28 *Pseudomonas aeruginosa*. Las CIM₅₀/CIM₉₀ (mg/l) de delafloxacin, ciprofloxacina y levofloxacina respectivamente fueron 0,004/0,064, 0,25/16 y 0,125/4 frente a SARM; 0,002/0,004, 0,125/0,25 y 0,125/0,25 frente a SASM; 0,008/0,25, 0,125/ >32 y 0,25/ >32 frente a ECN; 4/ >32, >32/ >32 y 16/ >32 frente a *K. pneumoniae* y 1/ >32, 0,5/ >32 y 4/ >32 frente a *P. aeruginosa*. La proporción de aislamientos sensibles a delafloxacin, ciprofloxacina y levofloxacina fue la siguiente: SARM, 97,5%; 82,5% y 82,5%; SASM, 97,7%; 95,5% y 95,5%; ECN, 93,5%; 63,0% y 60,9%; *K. pneumoniae*, 21,7%; 26,1% y 43,5%; *P. aeruginosa*, 35,7%; 53,6% y 42,8%. La concordancia categórica del método de difusión por discos y el método epsilométrico para evaluar la actividad *in vitro* de la delafloxacin fue del 98,8% en *S. aureus* y del 91,3% en ECN.

© 2021 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

***In vitro* activity of delafloxacin against bacterial isolates from osteoarticular and skin infections in Buenos Aires, Argentina**

Abstract *In vitro* activities of delafloxacin, ciprofloxacin and levofloxacin were evaluated by epsilometric and disk diffusion methods against 181 bacterial isolates recovered from bone and skin infections. Isolates included were 84 *Staphylococcus aureus* (40 MRSA and 44 MSSA),

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fnicola@cemic.edu.ar, fgnicola@hotmail.com (F. Nicola).

46 coagulase-negative staphylococci (CNS), 23 *Klebsiella pneumoniae* and 28 *Pseudomonas aeruginosa*. The MIC₅₀/MIC₉₀ (mg/l) for delafloxacin, ciprofloxacin and levofloxacin, respectively, were: MRSA, 0.004/0.064, 0.25/16 and 0.125/4; MSSA, 0.002/0.004, 0.125/0.25 and 0.125/0.25; CNS, 0.008/0.25, 0.125/>32 and 0.25/>32; *K. pneumoniae*, 4/>32, >32/>32 and 16/>32; *P. aeruginosa*, 1/>32, 0.5/>32 and 4/>32. Susceptibilities for delafloxacin, ciprofloxacin and levofloxacin, respectively, were: MRSA, 97.5%, 82.5% and 82.5%; MSSA, 97.7%, 95.5% and 95.5%; CNS, 93.5%, 63.0% and 60.9%; *K. pneumoniae*, 21.7%, 26.1% and 43.5%; *P. aeruginosa*, 35.7%, 53.6% and 42.8%. The disk diffusion and epsilometric methods were concordant for evaluating *in vitro* susceptibility in staphylococci (categorical concordance of 98.8% for *S. aureus* and 91.3% for CNS).

© 2021 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

La delafloxacin es una nueva fluoroquinolona (FQ) con características en su estructura química que la diferencian de los demás antibióticos de este grupo comercializados con anterioridad. Ha demostrado actividad frente a un amplio rango de bacterias, tanto gram positivas como gram negativas, incluyendo *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (ECN), estreptococos β-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae*, enterococos, enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras^{1,5,11,14}. En diversos estudios previos, la delafloxacin ha demostrado ser más activa que otras FQ frente a cocos gram positivos; incluso, se halló sensibilidad *in vitro* a delafloxacin en aislados considerados resistentes a ciprofloxacin/levofloxacin^{10,11,14,15}. Por ende, su actividad *in vitro* no puede ser extrapolada de la observada con otras fluoroquinolonas.

La delafloxacin ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas (IPyPB) y está siendo evaluada contra neumonía adquirida en la comunidad. Está disponible en formulaciones tanto para uso endovenoso como oral^{1,12}. Dadas las características farmacocinéticas-farmacodinámicas de este nuevo antibiótico y su actividad *in vitro*, un uso clínico potencialmente favorable podría ser el tratamiento de IPyPB y de infecciones osteoarticulares^{1,12}.

En este trabajo se evaluó la actividad *in vitro* de la delafloxacin mediante el método epsilométrico y el de difusión por discos frente a microorganismos locales contemporáneos, aislados de IPyPB y de infecciones osteoarticulares, en comparación con la actividad de la ciprofloxacin y la levofloxacin. Se estudiaron 181 aislamientos clínicos, incluyendo 84 *S. aureus* (40 SARM y 44 SASM), 46 ECN (30 *Staphylococcus epidermidis*, 10 *Staphylococcus lugdunensis*, 3 *Staphylococcus caprae*, 2 *S. Staphylococcus haemolyticus* y 1 *Staphylococcus capitis*), 23 *Klebsiella pneumoniae* y 28 *P. aeruginosa*, provenientes de IPyPB o de infecciones osteoarticulares. Todos los microorganismos estudiados fueron obtenidos en el período 2017-2019, de pacientes adultos atendidos en nuestra institución. La identificación de los microorganismos fue realizada mediante MALDI-TOF (Bruker Daltonics, EE. UU.) y la sensibilidad a los antibióticos determinada mediante el sistema automatizado Phoenix (Becton Dickinson, EE. UU.).

Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de las tres fluoroquinolonas (delafloxacin, ciprofloxacin y levofloxacin) mediante el método epsilométrico (Liofilchem, Italia) y el de difusión por discos (5 µg; Oxoid para ciprofloxacin y levofloxacin y Liofilchem para delafloxacin), siguiendo los lineamientos del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI)². Para la categorización de la sensibilidad de los aislamientos, se utilizaron los puntos de corte establecidos por el CLSI para ciprofloxacin y levofloxacin³, y los de la FDA para IPyPB para delafloxacin (se utilizaron los puntos de corte sugeridos para *S. haemolyticus* con las diferentes especies de ECN incluidas)⁶.

Se evaluó la concordancia entre esos métodos para la categorización de sensibilidad frente a delafloxacin, considerándose aceptables discrepancias <10%, con discrepancias mayores <3% y discrepancias muy mayores <1,5%^{4,8,13}.

Como control de calidad de los procedimientos se incluyeron las cepas *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 35218, con los rangos publicados por el CLSI para ciprofloxacin y levofloxacin³, y los propuestos por Pfaller et al.¹⁴ para delafloxacin.

El análisis estadístico se realizó con el programa R Core Team versión 2020 (*The R Project for Statistical Computing, Viena, Austria*). Para comparar las CIM de las tres FQ se aplicó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para variables pareadas no paramétricas (distribución no normal por prueba de Shapiro). Para la comparación de la sensibilidad de las tres FQ se utilizó comparación de proporciones. En ambas pruebas se consideró un $p < 0,05$ para significación estadística.

En la [tabla 1](#) se detalla la distribución de las CIM de las tres FQ frente a las bacterias estudiadas, así como los porcentajes acumulados de aislamientos en función de las CIM y los respectivos valores de CIM₅₀ y CIM₉₀. Las CIM de delafloxacin fueron estadísticamente menores ($p < 0,01$) que las CIM de ciprofloxacin y levofloxacin para SARM, SASM y ECN; en promedio, fueron >100 veces menores que las respectivas CIM de levofloxacin y >60 veces menores que las de ciprofloxacin. Las CIM de delafloxacin fueron menores que las CIM de ciprofloxacin y levofloxacin en todos los aislamientos de estafilococos evaluados (figuras suplementarias

Tabla 1 Distribución de valores de CIM, CIM₅₀ y CIM₉₀

		Número de aislamientos y porcentajes acumulados para cada valor de CIM (en mg/l)																	CIM ₅₀ y CIM ₉₀ (en mg/l)	
		≤0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	>32	CIM ₅₀	CIM ₉₀
SARM (n = 40)																				
Delafoxacina	n	7	11	14	1	0	0	4	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0,004*	0,064
	% acum.	18	45	80	83	83	83	93	98	98	98	98	100	100	100	100	100	100		
Ciprofloxacina	n	0	0	0	0	0	0	1	18	12	2	0	0	0	2	1	0	4	0,25*	16
	% acum.	0	0	0	0	0	0	3	48	78	83	83	83	83	88	90	90	100		
Levofloxacina	n	0	0	0	0	0	0	10	18	4	1	0	1	4	0	0	1	1	0,125*	4
	% acum.	0	0	0	0	0	0	25	70	80	83	83	85	95	95	95	98	100		
SASM (n = 44)																				
Delafoxacina	n	13	13	15	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0,002**	0,004
	% acum.	30	59	93	98	98	98	98	98	98	100	100	100	100	100	100	100	100		
Ciprofloxacina	n	0	0	0	0	0	0	3	25	12	2	0	0	0	1	0	0	1	0,125**	0,25
	% acum.	0	0	0	0	0	0	7	64	91	95	95	95	95	98	98	98	100		
Levofloxacina	n	0	0	0	0	0	0	11	27	4	0	0	1	0	0	0	0	1	0,125**	0,25
	% acum.	0	0	0	0	0	0	25	86	95	95	95	98	98	98	98	98	100		
ECN (n = 46)																				
Delafoxacina	n	8	1	12	6	0	1	3	9	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0,008***	0,25
	% acum.	17	20	46	59	59	61	67	87	93	98	100	100	100	100	100	100	100		
Ciprofloxacina	n	0	0	0	0	0	2	8	13	2	3	1	2	1	0	0	0	14	0,125***	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	4	22	50	54	61	63	67	70	70	70	70	100		
Levofloxacina	n	0	0	0	0	0	0	2	18	6	2	0	2	4	5	0	0	7	0,25***	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	0	4	43	57	61	61	65	74	85	85	85	100		
		Número de aislamientos y porcentajes acumulados para cada valor de CIM (en mg/l)																	CIM ₅₀ y CIM ₉₀ (en mg/l)	
		≤0,001	0,002	0,004	0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	>32	CIM ₅₀	CIM ₉₀
K. pneumoniae (n = 23)																				
Delafoxacina	n	0	0	0	0	0	0	5	0	0	2	0	0	5	3	0	0	8	4	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	0	22	22	22	30	30	30	52	65	65	65	100		
Ciprofloxacina	n	0	0	0	0	1	2	1	1	1	1	3	1	0	0	0	0	12	>32	>32
	% acum.	0	0	0	0	4	13	17	22	26	30	43	48	48	48	48	48	100		
Levofloxacina	n	0	0	0	0	0	1	3	0	1	5	1	0	0	0	1	0	11	16	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	4	17	17	22	43	48	48	48	48	52	52	100		
P. aeruginosa (n = 28)																				
Delafoxacina	n	0	0	0	0	0	0	2	5	3	0	5	0	1	1	0	0	11	1	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	0	7	25	36	36	54	54	57	61	61	61	100		
Ciprofloxacina	n	0	0	0	0	0	5	3	2	2	0	0	0	0	2	1	0	10	0,5	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	18	29	39	46	54	54	54	54	61	64	64	100		
Levofloxacina	n	0	0	0	0	0	0	3	4	3	2	1	1	1	2	0	0	11	4	>32
	% acum.	0	0	0	0	0	0	0	11	25	36	43	46	50	54	61	61	100		

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; ECN: estafilococos coagulasa negativos; n: número de aislamientos; % acum.: porcentaje acumulado de aislamientos con CIM iguales o menores que la indicada.

Los (*) denotan las diferencias estadísticamente significativas (DES) entre las CIM₅₀ (equivalentes a las medianas de las CIM), como se detalla a continuación:

* SARM: DES delafoxacina vs. ciprofloxacina ($p = 2 \cdot 10^{-13}$) y delafoxacina vs. levofloxacina ($p = 4 \cdot 10^{-5}$).

** SASM: DES delafoxacina vs. ciprofloxacina ($p = 7 \cdot 10^{-15}$) y delafoxacina vs. levofloxacina ($p = 7 \cdot 10^{-15}$).

*** ECN: DES delafoxacina vs. ciprofloxacina ($p = 1 \cdot 10^{-8}$) y delafoxacina vs. levofloxacina ($p = 3 \cdot 10^{-10}$).

Tabla 2 Porcentajes de sensibilidad y resistencia según el método epsilométrico (CIM) y el método de difusión por discos

Grupo bacteriano	Met.	Delafoxacina			Ciprofloxacina			Levofloxacina		
		%S	%I	%R	%S	%I	%R	%S	%I	%R
SARM	Eps.	97,5	0	2,5	82,5	0	17,5	82,5	7,5	10,0
(n = 40)	DD	97,5	2,5	0	82,5	0	17,5	82,5	2,5	15,0
SASM	Eps.	97,7	2,3	0	95,5	0	4,5	95,5	2,3	2,3
(n = 44)	DD	97,7	2,3	0	95,5	0	4,5	97,7	0	2,3
ECN	Eps.	93,5*	4,3	2,2	63,0*	4,3	32,6	60,9*	4,3	34,8
(n = 46)	DD	89,1*	8,7	2,2	63,0*	4,3	32,6	63,1*	4,3	32,6
<i>K. pneumoniae</i>	Eps.	21,7	8,7	69,6	26,1	4,3	69,6	43,5	4,3	52,2
(n = 23)	DD	26,1	4,3	69,6	26,1	4,3	69,6	47,8	0	52,2
<i>P. aeruginosa</i>	Eps.	35,7	17,9	46,4	53,6	0	46,4	42,8	3,6	53,6
(n = 28)	DD	32,1	10,7	57,2	50,0	3,6	46,4	32,1	17,9	50,0

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; ECN: estafilococos coagulasa negativos; Met.: método; Eps.: epsilométrico; DD: difusión por discos.

* ECN: diferencia estadísticamente significativa entre las sensibilidades a delafloxacina respecto de ciprofloxacina y levofloxacina, mediante el método epsilométrico ($p = 5 \times 10^{-4}$) y el de difusión por discos ($p = 0,008$).

A, B y c). No se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) al comparar las CIM de las tres FQ frente a bacilos gram negativos (figuras suplementarias D y E).

En la [tabla 2](#) se muestran los porcentajes de aislamientos por categoría de sensibilidad (sensibles/intermedios/resistentes) según el método epsilométrico y el de difusión por discos. Los porcentajes de sensibilidad a delafloxacina en ECN fueron estadísticamente mayores que los correspondientes a ciprofloxacina y levofloxacina ($p < 0,01$), mientras que la diferencia no alcanzó significancia estadística en SARM ($p = 0,06$). De los 18 aislamientos de ECN con resistencia o sensibilidad intermedia a ciprofloxacina o levofloxacina, 15 mostraron CIM de delafloxacina en el rango de sensibles. En forma similar, de los 9 aislamientos de *S. aureus* resistentes a ciprofloxacina y levofloxacina (7 SARM y 2 SASM), 7 fueron sensibles *in vitro* a delafloxacina (6 SARM y 1 SASM). Los porcentajes de sensibilidad y resistencia de las tres FQ no fueron estadísticamente diferentes entre sí ($p > 0,05$) ni para *K. pneumoniae* ni para *P. aeruginosa*.

La correlación entre el método de difusión por discos y el método epsilométrico para la delafloxacina se muestra en la [figura 1](#) (A, *S. aureus*; B, ECN). La concordancia categórica en *S. aureus* fue del 98,8%, con un 1,2% de discrepancias menores (por un único aislamiento de SARM). A su vez, en ECN, la concordancia categórica fue del 91,3%, con un 8,7% de discrepancias menores (4 de 46 aislamientos). Con respecto a los bacilos gram negativos, las concordancias categóricas entre el método de difusión por discos y el epsilométrico para la delafloxacina fueron del 95,7% en *K. pneumoniae* (discrepancias menores de 4,3%) y del 89,3% en *P. aeruginosa* (discrepancias menores de 10,7%). No se observaron discrepancias mayores ni muy mayores en ninguna de las bacterias estudiadas. En todos los ensayos, las cepas utilizadas como control de calidad dieron resultados dentro de los rangos esperados.

Según nuestros resultados, la actividad *in vitro* de la delafloxacina frente a estafilococos fue mayor que la observada con ciprofloxacina y levofloxacina (CIM menores, con

significancia estadística), en concordancia con lo informado en estudios previos^{5,10,11}. Asimismo, nuestros resultados son similares a los de trabajos publicados anteriormente, en los que también se observó que, si bien las CIM de la delafloxacina en aislamientos resistentes a otras FQ son más altas que las de aislamientos sensibles a todas las FQ, permanecen en valores por debajo o cercanos al punto de corte de sensibilidad para la delafloxacina^{5,10,11,14,15}. Tanto en los ensayos iniciales realizados por Nilius et al.¹¹, como en el estudio publicado con posterioridad por Remy et al.¹⁵, así como en el de McCurdy et al.¹⁰, basado en un ensayo clínico de fase 3, se observó que en los aislamientos de *S. aureus* no sensibles a ciprofloxacina/levofloxacina, las mutaciones únicas en *gyrA* o en *grlA* fueron las más comunes.

Esta actividad diferencial de la delafloxacina respecto de otras FQ en estafilococos resalta la importancia de la evaluación de sensibilidad *in vitro* en forma independiente, al menos para aislamientos no sensibles a otras FQ (no se pueden extrapolar las resistencias).

Los altos niveles de resistencia a FQ en los aislamientos de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* incluidos en este estudio pueden deberse a que estas bacterias están implicadas en escenarios complicados, tales como infecciones crónicas recidivantes, infecciones en pacientes multitratados o asociadas al cuidado de la salud. Si bien no observamos diferencias estadísticamente significativas en las actividades de las tres FQ en *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, se requeriría ensayar un mayor número de bacilos gram negativos para ser concluyentes al respecto. En este sentido, no obstante, estudios previos que incluyeron mayor cantidad de bacilos gram negativos mostraron resultados similares a los nuestros, con actividades semejantes al comparar entre las diferentes fluoroquinolonas^{5,9}.

La evaluación de la sensibilidad de nuevos antibióticos en microbiología clínica en nuestra región se basa, fundamentalmente, en el método de difusión por discos o, alternativamente, en el método epsilométrico, ya que los métodos automatizados no los incluyen y las técnicas de microdilución no suelen estar disponibles^{7,8,13}. En

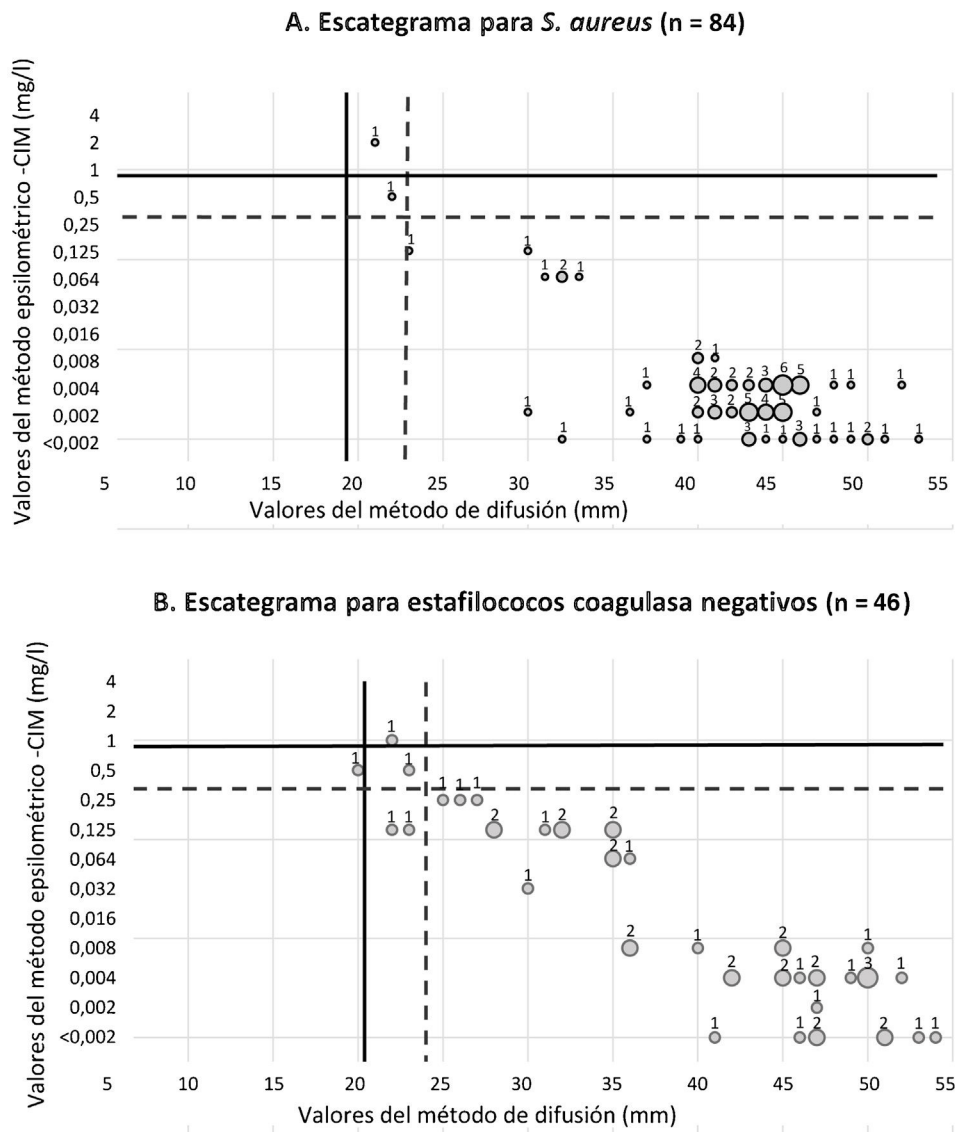


Figura 1 Correlación de la actividad *in vitro* de la delafloxacina según el método epsilométrico y el de difusión por discos para *S. aureus* (A) y estafilococos coagulasa negativos (B)

Líneas cortadas: puntos de corte de sensibilidad ($\leq 0,25$ mg/l para *S. aureus* y *S. haemolyticus*, y ≥ 23 mm para *S. aureus* o ≥ 24 mm para *S. haemolyticus*)

Líneas continuas: puntos de corte de resistencia (≥ 1 mg/l para *S. aureus* y *S. haemolyticus*, y ≤ 19 mm para *S. aureus* o ≤ 20 mm para *S. haemolyticus*)

El tamaño de los círculos es proporcional a la cantidad de aislamientos con esos valores (el n se indica arriba de cada círculo).

nuestro estudio observamos concordancia entre el método de difusión por discos y el método epsilométrico para *S. aureus*, ECN y *K. pneumoniae*, sin observarse discrepancias mayores ni muy mayores. Por lo tanto, ambos métodos resultan equivalentes para evaluar la sensibilidad *in vitro* a delafloxacina en estas bacterias. Por su parte, en *P. aeruginosa*, la concordancia categórica fue del 89,3%, menor a la deseable ($>90\%$), si bien todas debidas a discrepancias menores.

Para esta valoración de la correlación entre los métodos ensayados, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Por un lado, no utilizamos el método de referencia de dilución en caldo. No obstante, investigaciones previas han demostrado

correlación entre la microdilución y el método epsilométrico y con la difusión por discos para evaluar la sensibilidad *in vitro* a delafloxacina, con concordancias categóricas superiores al 90% y con solo errores menores, cercanos al 8%^{9,14}. Por otro lado, el número de aislamientos incluidos en nuestro estudio (en particular, pocos aislamientos de *S. aureus* no sensibles a delafloxacina) es insuficiente para una evaluación acabada de correlación entre métodos⁴. Esta limitación es habitual para el momento en que se incorporan nuevos antibióticos⁷. De todas maneras, resulta importante disponer de estos primeros resultados sobre esta nueva fluoroquinolona frente a aislamientos locales contemporáneos.

En resumen, la delafloxacina mostró mayor actividad *in vitro* que la ciprofloxacina y la levofloxacina frente a estafilococos, tanto SARM, SASM como ECN. El método de difusión por discos mostró concordancia con el método epsilométrico para evaluar la actividad *in vitro* de la delafloxacina en estafilococos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El presente trabajo fue financiado en parte por Eurofarma Laboratorios, S.A.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ram.2021.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.02.012).

Bibliografía

1. Candel FJ, Peñuelas M. Delafloxacin: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:881–9.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; 13th edition, 2018; M02. Wayne, PA, EE. UU.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 29th ed. Informational supplement, 2019; M100-S29. Wayne, PA, EE. UU.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Verification of commercial microbial identification and susceptibility test systems, 1st edition, 2016; M52. Wayne, PA, EE. UU.
5. Flamm R, Shortridge D, Huband MD, McCurdy SP, Pfaller MA. Activity of delafloxacin when tested against bacterial surveillance isolates collected in the US and Europe during 2014–2016 as part of a global surveillance program. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:S373–4.
6. Food & Drugs Administration. Delafloxacin injection and oral products; identified breakpoints for acute bacterial skin and skin structure infections. (Actualizado marzo 2020). Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/delafloxacin-injection-and-oral-products>.
7. Humphries RM, Hindler JA. Emerging resistance, new antimicrobial agents.. but no tests! The challenge of antimicrobial susceptibility testing in the current US regulatory landscape. *Clin Infect Dis.* 2016;63:83–8.
8. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1749–55.
9. Koeth L, DiFranco-Fisher J, McCurdy S. Comparison of delafloxacin MIC test strip and broth microdilution MIC results for *Staphylococcus* spp., *E. faecalis*, *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa*. *ASM Microbe.* 2017. Resumen 423, New Orleans, LA, EE. UU.
10. McCurdy S, Lawrence L, Quintas M, Woosley L, Flamm R, Tseng C, Cammarata S. In vitro activity of delafloxacin and microbiological response against fluoroquinolone-susceptible and non-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from two phase 3 studies of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00772-17.
11. Nilius AM, Shen LL, Hensey-Rudloff D, Almer LS, Beyer JM, Balli DJ, Cai Y, Flamm RK. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3260–9.
12. O’Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, Lawrence L, Liang SJ, Cammarata S, and the PROCEED Study Group. A comparison of the efficacy and safety of intravenous followed by oral delafloxacin 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;67:657–66.
13. Patel JB, Sharp S, Novak-Weekley S. Verification of antimicrobial susceptibility testing methods: a practical approach. *Clin Microbiol Newsl.* 2013;35:103–9.
14. Pfaller MA, Flamm RK, McCurdy SP, Pillar CM, Shortridge D, Jones RN. Delafloxacin in vitro broth microdilution and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing guidelines: susceptibility breakpoint criteria and quality control ranges for an expanded-spectrum anionic fluoroquinolone. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e00339–418.
15. Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS, Dalton JM, Devito JA. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2814–20.