



498 - EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PRODUCTORA DE METALO-BETALACTAMASA CON CEFIDERCOL EN EL PACIENTE NO CRÍTICO: REVISIÓN DE UNA SERIE DE CASOS

Eladio Fuertes del Olmo, Ana Isabel de Gracia León, Andrea de Castro Oliver, Lucas Navarro Serna, David Ruiz Raga, Celia Prades Sirvent, Ana Ferrer Ribera y M.^a Rosa Oltra Sempere

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

Resumen

Objetivos: El objetivo de este trabajo es recoger la experiencia del uso de cefiderocol en vida real en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* productora de carbapenemasa clase B (metalo-betalactamasa), para valorar su efectividad, seguridad y facilitar su posicionamiento por el grupo PROA de nuestro hospital cuando esté comercializado.

Métodos: En nuestra serie de casos incluimos 5 pacientes que recibieron tratamiento con cefiderocol entre marzo de 2021 y enero de 2022 (11 meses). Revisamos sus historias clínicas para analizar datos epidemiológicos, factores de riesgo, diagnóstico, tratamientos previos y concomitantes y su posterior evolución (tabla).

Caso	Edad (años)	Sexo	Servicio de ingreso	Comorbilidades previas destacables	Diagnóstico	Días tto.	Patógeno aislado (carbapenemasa)	Efectos adversos del tto.	Tratamiento previo	Tratamiento concomitante	Outcome (90d)
Caso 1	68	Varón	HEM	Síndrome mielodisplásico (AREB)	Cistitis hemorrágica	9	<i>Pseudomonas putida</i> (VIM)	Ninguno	Ceftriaxona Colistina	NO	Curación
Caso 2	70	Varón	MIN	ERC (Estadio 4) Arteriopatía perif.	Osteomielitis	6	<i>P. aeruginosa</i> (VIM)	Ninguno	Ertapenem Amoxicilina-clavulánico Cotrimoxazol Ceftazidima-avibactam Aztreonam	NO	Curación
Caso 3	43	Varón	MIN	LES	ITU	14	<i>P. aeruginosa</i> (VIM)	Ninguno	Meropenem Tigeciclina Ampicilina Colistina iv.	NO	Coloniz.
Caso 4	74	Varón	URO	Neoplasia vesical infiltrante con neovejiga. ERC (Estadio 2)	Infección herida quirúrgica/material protésico.	7	<i>P. aeruginosa</i> (VIM)	Ninguno	Linezolid Colistina iv Cefuroxima Tigeciclina	NO	Curación
Caso 5	89	Mujer	MIN	Paraplejía ERC (Estadio 3) Coinfección por <i>E. faecium</i> , <i>K. pneumoniae</i> (BLEE) y SARS-CoV2.	ITU	8	<i>P. aeruginosa</i> (VIM)	Ninguno	Ertapenem Colistina iv.	Linezolid	Exitus

Tabla 1. Resumen resultados. LES (Lupus eritematoso sistémico); ERC (enfermedad renal crónica); AREB (Anemia refractaria con exceso de blastos); VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamasa); MIN (Medicina Interna); URO (Urología); HEM (Hematología)

Resultados: En todos los casos se inició cefiderocol de forma dirigida. En cuatro de los pacientes se produjo una mejoría clínica, tres de los cuales mostraron resolución de la infección y quedó un caso colonizado. El

último de los casos, acabó en fallecimiento. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentaban factores de inmunosupresión u otros factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de infección por bacterias resistentes. La infección de tracto urinario bajo fue el tipo de infección más frecuente observado (60%). Los otros dos tipos de infección fueron: un caso de osteomielitis y una infección de piel y partes blandas. El perfil de resistencia detectado fue común: todas las *Pseudomonas* mostraron un patrón de resistencia compatible con carbapenemasa clase B (tipo VIM). Respecto a los parámetros de seguridad, no se observaron reacciones adversas mayores ni de hipersensibilidad asociadas a la administración de cefiderocol que condicionasen la retirada del fármaco.

Discusión: El cefiderocol ha demostrado una amplia actividad *in vitro* e *in vivo* contra bacterias gram-negativas MDR. Es un fármaco bien tolerado y los objetivos PK/PD se pueden lograr en la mayoría de los pacientes usando la dosis estándar (2 g cada 8 h) o ajustando las dosis según función renal. Los ensayos clínicos y los informes/series de casos publicados muestran que cefiderocol es una opción terapéutica prometedora. No obstante, no debemos pasar por alto los datos publicados en el estudio CREDIBLE-CR en los que se observó una mayor mortalidad en las infecciones por *Acinetobacter* spp. tratadas con cefiderocol respecto al grupo control. Sin embargo, estos datos no han sido observados en otros estudios. Por ejemplo, en el estudio APEKS-NP, no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre cefiderocol y meropenem en infusión extendida a dosis altas en el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial causada por patógenos gramnegativos MDR, incluido *Acinetobacter* spp. Por todo ello, se necesitan más datos clínicos que continúen afianzando sus datos sobre efectividad y seguridad, al mismo tiempo que permitan posicionar con mayor claridad el uso del cefiderocol frente al resto de opciones de las que disponemos.

Conclusiones: En nuestra experiencia, aunque limitada, cefiderocol resulta un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* productora de carbapenemasa tipo VIM. El Grupo PROA de nuestro centro, lo posiciona como una opción válida en infecciones por este patógeno.

Bibliografía

1. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. *Front Pharmacol*. 2022;13:896971.
2. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Portsmouth S, Torre-Cisneros J, Toyozumi K, Wunderink RG, Nagata TD. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):226-40.
3. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization, 2017.
4. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69 (suppl 7):S565-75.
5. Paterson DL, Isler B, Stewart A. New treatment options for multiresistant Gram negatives. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:214-23.
6. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, *et al*. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:670-7.
7. Soriano MC, Montufar J, Blandino-Ortiz A. Cefiderocol. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(Suppl 1):31-4.
8. Katsube T, Echols R, Wajima T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S552-S558.
9. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, Kollef M, Menon A, Pogue JM, Shorr AF, Timsit JF, Zeitlinger M, Nagata TD. Cefiderocol *versus* high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):213-25.
10. Portsmouth S, Echols R, Toyozumi K, Tillotson G, Nagata TD. Structured patient interview to assess clinical outcomes in complicated urinary tract infections in the APEKS-cUTI study: pilot investigation.

Ther Adv Infect Dis. 2021;8.

11. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, Tenke P, Nagata TD. Cefiderocol *versus* imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1319-28.
12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *Aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1109-16.
13. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020;24(1):383.
14. Katsube T, Echols R, Wajima T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S552-S558.