



TFM

MÁSTER ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

CURSO: 2023-2024

Título:

Cefiderocol in Action: Real-world Evidence of Efficacy and Safety in the Treatment of multidrug-Resistant and Acute Bacterial Infections: A Case Series Study

Autor:

Eladio Fuertes del Olmo

Tutores académicos:

M^aRosa Oltra Sempere

Félix Gutiérrez

Colaboradores investigadores:

Carlos Bea Serrano

Abstract:

Cefiderocol (CFD) es una nueva cefalosporina siderófora aprobada para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aerobias gramnegativas en adultos. Esta nueva molécula se une al hierro y utiliza sistemas de transporte de hierro para ingresar y alcanzar altas concentraciones en el citoplasma bacteriano. En ensayos clínicos, ha demostrado su eficacia y seguridad contra los principales patógenos gramnegativos considerados de prioridad crítica por la OMS: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos. No obstante, por ahora los datos en vida real siguen siendo limitados y muchas las incógnitas por dilucidar que necesitan de la publicación y el análisis conjunto de más estudios. En este estudio presentamos una serie de 48 casos tratados con CFD en el que se evaluaron parámetros clínicos, analíticos, farmacológicos y microbiológicos que permitieron determinar la tasa de mortalidad y curación a los 30 días, la tasa de erradicación microbiológica y el perfil de seguridad del fármaco en el contexto de la práctica clínica diaria. A diferencia de gran parte de los estudios realizados en vida real basados en infecciones por *A. baumannii*, nuestra serie está protagonizada por infecciones por *P. aeruginosa* productora de carbapenemasa tipo VIM. Los resultados obtenidos siguen las tendencias mostradas en la literatura publicada hasta la fecha y respaldan los datos de efectividad y seguridad del fármaco.

Palabras clave: Cefiderocol, gram negativos, multirresistente, vida real, serie de casos

Introduction

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes (MDR) representan una seria amenaza para la salud pública. Específicamente, las originadas por bacterias resistentes a los carbapenémicos y que producen metalobetalactamasas, suponen un desafío considerable debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles. En este contexto surge Cefiderocol (CFD), una nueva cefalosporina siderófora que se une al hierro y aprovecha los sistemas de transporte bacteriano para penetrar y alcanzar altas concentraciones en el citoplasma bacteriano. Gracias a su innovador mecanismo de acción, muestra una actividad in vitro potente contra bacterias Gram negativas resistentes a carbapenémicos, incluyendo aquellas que producen metalobetalactamasas (1, 2).

Los ensayos clínicos que respaldan sus indicaciones son: el estudio CREDIBLE-CR (23) donde se demuestra la eficacia y seguridad en paciente críticos con alto riesgo de infecciones por BGN resistentes a carbapenemes; el estudio APEKS-cUTI (24) donde se comparó Cefiderocol con Imipenem-cilastatina para tratar infecciones urinarias complicadas por BGN y demostró la no inferioridad; y el estudio APEKS-NP (25) investigó la eficacia y seguridad de Cefiderocol para el tratamiento de la neumonía nosocomial causada por BGN incluidos MDR. En base a los resultados publicados en estos estudios, el uso de CFD fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el 23 de abril de 2020 para el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas. Sin embargo, dada su reciente introducción, el uso clínico de este fármaco aún es limitado y la evidencia en la práctica clínica cotidiana sigue siendo escasa. Además, surgen interrogantes sobre el comportamiento de las bacterias frente a este antibiótico y los posibles mecanismos de desarrollo de resistencia frente al fármaco. Por tanto, es importante comunicar los resultados de la experiencia clínica conforme se vayan generando, para continuar evaluando su eficacia, seguridad y monitorizar la aparición de posibles resistencias. Por este motivo, planteamos recoger y analizar los datos derivados de la experiencia con el uso de CFD en nuestro centro a lo largo de dos años y su empleo casi medio centenar de pacientes. Dadas las limitaciones, se ha decidido estructurarlo como una publicación de serie de casos, que recoja datos epidemiológicos, clínicos, farmacológicos y microbiológicos de los casos tratados. Con este trabajo, pretendemos reforzar la evidencia disponible hasta la fecha sobre la eficacia y seguridad del fármaco.

Objetivos:

Objetivo principal:

- Evaluar la efectividad y seguridad del Cefiderocol en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes en condiciones de vida real.

Objetivos específicos:

- Valorar la tasa de respuesta clínica al cefiderocol a las 48h y situación a los 30 días (curación vs. exitus).
- Explorar posibles relaciones entre la efectividad del fármaco y características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes tratados.
- Determinar la tasa de erradicación microbiológica post-tratamiento con cefiderocol
- Evaluar las posibles diferencias entre los resultados clínicos y microbiológicos al usar Cefiderocol entre diferentes microorganismos.
- Identificar y caracterizar los eventos adversos asociados con el uso de Cefiderocol, incluyendo su frecuencia, gravedad y relación con el tratamiento.

Pregunta de investigación:

Los datos y experiencia en práctica clínica diaria, ¿respaldan los datos de efectividad y seguridad demostrados por Cefiderocol en los ensayos clínicos para el tratamiento de bacilos gramnegativos multirresistentes (BGNMR)?

Revisión bibliográfica:

Cefiderocol es una cefalosporina que tiene un grupo catecol en la posición C3 y actúa como un sideróforo formando complejos con el hierro sérico (Figura 1). El término "**sideróforo**" proviene del griego y significa "portador de hierro". Aunque el hierro está presente en cantidades limitadas en muchos entornos, es esencial para el crecimiento y el metabolismo bacteriano. Para superar esta limitación, las bacterias han desarrollado sideróforos para adquirir hierro de manera eficiente. Cefiderocol utiliza los sistemas de transporte de hierro de las bacterias para ingresar en las células bacterianas, logrando elevadas concentraciones citoplasmáticas. Una vez dentro de la célula, se une preferentemente a las PBP-3, PBP-1a, PBP-1b y PBP-2 de la pared celular bacteriana, inhibiendo su acción e impidiendo la correcta formación de la pared celular provocando la muerte bacteriana (Figura 2) (1, 2).

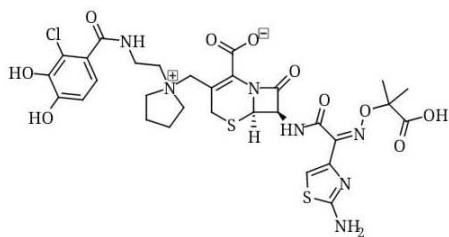


Figura 1. Estructura molecular de CFD

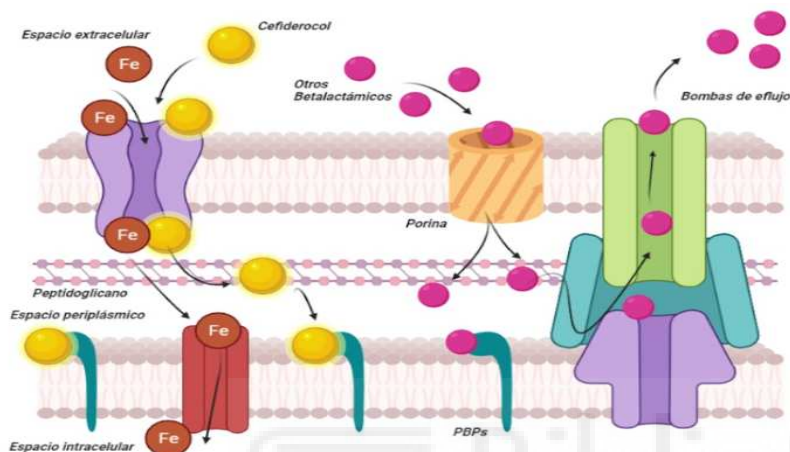


Figura 2. Mecanismo de acción CFD

Como el resto de betalactámicos, CFD tiene una actividad **bactericida tiempo dependiente**. Además, estudios in vitro muestran una **alta actividad de CFD frente a microorganismo en biofilms** (26). Es estable frente a betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y la mayoría de carbapenemasas (tanto de clase A, como B y D). Tiene muy baja afinidad por la AmpC de *P. aeruginosa* y *Enterobacter*, y no induce su producción (3).

Respecto a su **espectro de actividad**, es activo frente a *S. pneumoniae* (CMI90 2 mg/L), *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, y *Yersinia spp.* incluyendo cepas productoras de BLEEs y carbapenemasas (CMI90 <4 mg/L). Los bacilos gramnegativos no fermentadores son generalmente sensibles, incluyendo: *P. aeruginosa* (CMI90 0.5 mg/L, con CMI90 de <=4 en cepas con distintos grados de resistencia, como pérdida de porinas, sobreexpresión de bombas, o producción de carbapenemasas), *S. maltophilia* (CMI90 0.5 mg/L) y *Acinetobacter spp.* (CMI90 2 mg/L). *Neisseria spp.* (excepto las cepas resistentes a ceftriaxona), *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella spp.* y

Vibrio spp. son sensibles. *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp* son resistentes. En general, los microorganismos anaerobios tienen baja sensibilidad, excepto *Fusobacterium necrophorum* (CMI90 >0.5 mg/L) y *C. perfringens* (CMI90 1 mg/L) (4).

El Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana (**EUCAST**) recomienda **puntos de corte para Enterobacterales y P. aeruginosa**: ≤2 mg/L (sensible) y >2 mg/L (resistente). El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (**CLSI**) ha establecido como puntos de corte para CFD: 4 mg/L (sensible), 8 mg/L (intermedio) y 16 mg/L (resistente) para *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Enterobacteriaceae*, incluyendo *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Las CMIs de CFD se deben determinar utilizando la técnica estándar de microdilución en caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes y en medios libres de hierro (4).

Respecto a los **mecanismos de resistencia y sensibilidad disminuida**, se ha observado que la producción de betalactamasas de forma aislada no suele ser suficiente para elevar la CMI de CFD por encima del punto de corte de sensibilidad. La resistencia generalmente resulta de una combinación de diferentes factores: una coexpresión/sobreexpresión de múltiples betalactamasas, mutaciones que reducen la permeabilidad del fármaco (reducción de la expresión de porinas y/o sideróforos y una sobreexpresión de bombas de eflujo) y cambios en la PBP-3 (4). Se ha observado una **disminución de sensibilidad** en cepas productoras de ciertas betalactamasas como NDM, OXA-42, BLEEs de tipo SHV y PER y algunas variantes de AmpC. El empleo de betalactámicos que seleccionan la **sobre-expresión de AmpC** puede generar la resistencia a CFD en cepas de *P. aeruginosa* a través de una gran delección de genes responsables de la formación de sistema de transporte de hierro (PiuDC) impidiendo el transporte de fármaco unido al hierro al interior bacteriano y la delección de genes de regulación negativa de AmpC (AmpD) condicionando su sobreexpresión (5). Entre las **cepas productoras de NDM**, aparecen con mayor frecuencia mutaciones en la secuencia de aminoácidos en el receptor del sideróforo CirA que condiciona la sustitución del aminoácido de Arginina en la posición 86 e impide la unión del sideróforo al CFD y por tanto su transporte al interior del microorganismo (4).

Se han detectado casos de **heterorresistencia a CFD** sobre todo en *S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.* y *Klebsiella spp* que podría explicar el fracaso del tratamiento, en particular en infecciones con un alto inóculo bacteriano, con un foco de difícil acceso o cuando se emplean dosis que no permiten unos parámetros PK/PD óptimos (4, 7). Además, en el caso concreto de **A. baumannii**, se ha observado que su actividad *in vitro* puede estar sobreestimada respecto a la verdadera actividad *in vivo* debido a que este microorganismo expuesto a los fluidos corporales humanos (suero, albúmina o líquido pleural) puede modular a la baja la expresión de los genes de captación de hierro y al alza la producción de betalactamasas. Por este motivo, hay publicaciones que apuntan a que el empleo de CFD en monoterapia podría favorecer la selección de mutantes resistentes si la CMI y la carga bacteriana lo favorecen (5). No obstante, no hay suficiente evidencia disponible que permita posicionar la biterapia sobre la monoterapia para el tratamiento de estas infecciones.

Además, es importante tener en cuenta que la **actividad de CFD disminuye en medios con pH ácido**. Estudios demuestran CMIs diferentes para CFD según el pH de la orina analizada. Respecto a un pH urinario normal, en una orina más ácida (pH 5) se objetivó un incremento de hasta 30 veces en la CIM basal de CFD en orina para *E. coli* y *K. pneumoniae* y en más de 50 veces para *P. aeruginosa*. No obstante, los investigadores remarcaron que la concentración de CFD en orina fue suficiente para mantener su efecto bactericida *in vivo* frente a estos valores de CMI aumentada (4, 6).

En relación a las propiedades farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD), CFD presenta una **vida media de eliminación** de 2-3 horas, con una **unión a proteínas** del 58% y su **excreción** se lleva a cabo principalmente por la vía renal sin cambios. El **volumen de distribución (VD)** es de 0.26 L/kg (similar a otros betalactámicos como piperacilina/tazobactam (VD 0.3L/kg) o meropenem (VD 0.25 L/kg, mucho menor que tigeciclina 7L/kg y mayor que daptomicina 0.1L/kg) (3, 4).

La **dosis estándar** de cefiderocol es de 2000 mg cada 8 horas en perfusión extendida durante 3 horas. Se alcanza una concentración máxima (C_{max}) de 150mg/L con 2g/iv infundidos en 1h; 90 mg/L con la pauta estándar de 2g/iv infundidos en 3h (3, 4). Además, CFD muestra estabilidad fisicoquímica tras su recomposición en vial durante 12 horas, abriendo la posibilidad de infusión continua

(8, 9). La optimización de parámetro PK/PD administración de dosis más altas de cefiderocol y tiempos de infusión prolongados son opciones a tener en cuenta especialmente en los pacientes críticos en los que se observa un aumento en el volumen de distribución, una depuración renal aumentada o reducida, y condiciones hiperdinámicas. Todos ellos, son factores que pueden producir concentraciones plasmáticas subóptimas de antibiótico y que pueden condicionar el fracaso de la terapia antimicrobiana. La dosis de cefiderocol requiere **ajuste según la función renal**: con un filtrado glomerular (FG) por encima de 60 mL/min/m² no requieren ajuste, para FG entre 30-60 se recomienda una dosis de 1.5g/8h, FG entre 30-15, dosis de 1g/8h y FG <15ml/min/m², 0.75mg/12h (en pacientes dializados administrar esta dosis tras sesión de hemodiálisis). (4)

En lo relativo a los **efectos secundarios y el perfil de seguridad de CFD**, está considerado como un antibiótico con un buen perfil de seguridad y con unos efectos secundarios potenciales similares a los producidos por otras cefalosporinas, siendo en general efectos menores y reversibles tras la interrupción del medicamento. Según ficha técnica, entre los efectos gastrointestinales más comunes se incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Además, se ha observado una elevación de las enzimas hepáticas, específicamente GOT/GPT, y un aumento de GGT. En el ámbito respiratorio, se ha registrado la aparición de tos, mientras que en el sistema hematológico se han detectado casos de neutropenia. A nivel neurológico, algunos pacientes pueden experimentar temblores focales, mioclonía o incluso convulsiones. Dermatológicamente, se han observado casos de erupción maculopapular eritematosa. Las reacciones en el lugar de perfusión han sido registradas como un efecto adverso relativamente frecuente, manifestándose como dolor, eritema y/o flebitis. Además, se ha reportado candidiasis en varias formas, incluyendo oral, vulvovaginal y candiduria. Es importante destacar la posibilidad de desarrollar diarrea por *Clostridium difficile* y colitis pseudomembranosa. No modifica el intervalo QT. Además, hay que tener en cuenta la cantidad de sodio administrada, especialmente en el contexto del paciente cardiorrenal. Por compararlo y ponerlo en perspectiva, la dosis habitual de CFD de 2 gramos reconstituidos con 100 mL de solución salina fisiológica al 0.9% contienen 705 mg de sodio, mientras que un vial de 1g de fosfomicina contiene 330 mg de sodio (antes de ser reconstituido con SSF 0.9%). Esta cantidad de sodio debe ser cuantificada para evitar complicaciones adicionales en pacientes vulnerables.

Desde su **aprobación por la FDA (2019) y la EMA (2021)**, Cefiderocol es una alternativa viable para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica producidas por Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos.

La efectividad de CFD ha sido evaluada en tres **ensayos clínicos aleatorizados** (APEKs-cUTI (24), CREDIBLE-CR (23) y APEKS-NP(25)). En el primer ensayo, el **APEKs-cUTI**, logró demostrar no inferioridad frente al imipenem en resultados clínicos y microbiológicos al ser empleados para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario causadas por microorganismos gramnegativos. Es importante destacar que en este estudio no se incluyeron infecciones con organismos resistentes a carbapenémicos. Los patógenos más frecuentes fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* representó el 8% de los casos.

En el estudio **CREDIBLE-CR** buscó analizar el desempeño de CFD en una gama más amplia de focos de infección. Se incluyeron infecciones urinarias, infecciones respiratorias nosocomiales, infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica e infecciones intravasculares. Se compararon los resultados de CFD frente a la mejor terapia disponible. El criterio principal de valoración fue la no inferioridad en términos de curación clínica y erradicación microbiológica. Al analizar la mortalidad, se encontró que el grupo tratado con CFD tenía una mayor mortalidad a los días 14, 28 y al final del estudio. Se intentaron justificar estos resultados argumentando diferentes limitaciones y deficiencias del estudio (el diseño del estudio no estaba programado para valorar mortalidad, tamaño muestral reducido y heterogeneidad de la muestra, gran variabilidad de los tratamientos recibidos y una predominancia de casos de infecciones por *Acinetobacter spp.* (46% de los casos) que podría haber condicionado el resultado debido a la complejidad y mortalidad atribuidas a las infecciones por dicho microorganismo). Finalmente, el **APEKS-NP** fue el ensayo clínico en el que se evaluó el desempeño de CFD frente a meropenem para el tratamiento de neumonía asociada a ventilación y neumonía nosocomial causada por bacterias gramnegativas. Se evaluó en un total de 292 pacientes la mortalidad a los 14 y 28 días sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. Además, se evaluaron parámetros de seguridad de CFD y se observó que es el esperable y similar al de otras cefalosporinas y carbapenémicos. Cabe destacar que a diferencia

de los resultados encontrados en el estudio CREDIBLE-CR, en el análisis por subgrupos se observó para los 16 pacientes con *Acinetobacter spp.* y CMI de meropenem superiores a 64 mg/L, la mortalidad por todas las causas al día 14 fue del 0% (0/5) en el grupo de cefiderocol y del 46% (5/11) en el grupo de meropenem. En base a los resultados publicados en los ensayos pivotaes, y a pesar de la mayor mortalidad mostrada en el estudio CREDIBLE-CR, la EMA aprobó finalmente CFD para el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos aeróbicos en adultos con opciones de tratamiento limitadas.

Tras la aprobación, progresivamente hemos ido disponiendo de más evidencia sobre el desempeño de **CFD en la práctica clínica diaria**. No obstante, conforme aumenta la experiencia publicada, aparecen nuevas incógnitas como: la detección de resistencias, el desempeño de CFD para el tratamiento de focos de infección diferentes a los aprobados tras los ensayos pivotaes y/o aquellos con una biodisponibilidad reducida como pueden ser las infecciones del SNC, la idoneidad de emplearlo en monoterapia o biterapia, la posibilidad de pautas de perfusión continua, etc. que la información publicada hasta la fecha no puede responder.

Material y métodos:

Diseño del estudio y selección de la población:

Estudio clínico observacional, retrospectivo y de un solo centro. Se examinaron los datos de todos los pacientes tratados con cefiderocol en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (España) entre marzo de 2021 y enero de 2024. Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico. No se estableció un tamaño de muestra predeterminado ya que se incluyeron todos los sujetos atendidos en el hospital durante el período de estudio. El Hospital Clínico Universitario de Valencia es un hospital terciario con 582 camas, que atiende a una población de 321.793 habitantes en la ciudad de Valencia.

Se incluyeron todos los pacientes adultos (≥ 18 años) que recibieron tratamiento con CFD durante ≥ 48 horas consecutivas por una bacteria resistente a carbapenémicos. La lista de pacientes se obtuvo del registro de la Farmacia del hospital.

El tratamiento con CFD siempre fue dirigido de acuerdo a las directrices del Grupo PROA Hospitalario, siguiendo el aislamiento microbiológico y un antibiograma que

mostraba un perfil de sensibilidad favorable. Se incluyeron pacientes tratados con monoterapia de CFD, así como aquellos con tratamientos antibióticos combinados. Se incluyeron tanto infecciones monomicrobianas como polimicrobianas.

No se incluyeron casos de tratamiento empírico con CFD. Se excluyeron los pacientes que fallecieron o fueron dados de alta dentro en las 24 h siguientes a la administración de CFD. También se excluyeron los pacientes que mostraron resistencia al CFD. Los pacientes que recibieron tratamiento con CFD debido a un aislamiento de colonización bacteriana sin otros cultivos positivos fueron excluidos. Se excluyeron aquellos pacientes tratados con una sola dosis de CFD o por menos de 48 horas.

El enfoque diagnóstico y terapéutico utilizado en casos individuales no fue influenciado por la decisión de incluir los datos clínicos del paciente en este estudio. Los procedimientos observacionales de este estudio fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia y la "Oficina de Investigación Responsable (OIR)" de la Universidad Miguel Hernández (Alicante, España). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1976 y sus enmiendas posteriores.

Variables recogidas y analizadas:

- **Parámetros clínicos:** edad, sexo, comorbilidades incluidas en el Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI); **Datos de hospitalización:** servicio hospitalario, fechas de ingreso y alta, datos relacionados con la gravedad de la infección (escala SOFA y qSOFA) al ingreso; **Tipo de infección:** infección del tracto urinario, infección respiratoria (infección asociada a ventilación mecánica), bacteriemia primaria y/o bacteriemia asociada, infección de piel y tejidos blandos, osteomielitis e infección intraabdominal; **Reacciones adversas:** reacciones adversas (tanto clínicas como de laboratorio) detectadas durante el tratamiento con CFD y registradas en la historia clínica (HC) por el personal sanitario, y si hubo necesidad de discontinuar el tratamiento debido a toxicidad; **Respuesta clínica a las 24-48 horas después del inicio del tratamiento con CFD:** definida como favorable o desfavorable en base a los datos recogidos en la HC por el facultativo responsable, considerando como favorable toda aquella valoración que diera a entender mejoría de la clínica inicial que condicionó el

ingreso, por ejemplo: control de la fiebre, descenso de reactantes de fase aguda, mejoría de la saturación o descenso de las necesidades de oxigenoterapia, mejoría de cifras tensionales en caso de hipotensión al inicio del tratamiento, mejoría del estado neurológico si presentaba un cuadro confusional al inicio, etc.;

Estado clínico a los 30 días: para ello se definen dos posibilidades: 1) curación clínica al final del tratamiento/supervivencia al día 30 tras el inicio del tratamiento o 2) exitus al día 30 tras el inicio del tratamiento/recaída necesidad de tratamiento por reaparición de la infección por el mismo patógeno que condicionó la pauta inicial de CFD.

- Datos microbiológicos: tipo de patógeno aislado y antibiograma correspondiente; tipo de resistencia detectada; cultivos realizados al momento del diagnóstico; sitios primarios y potencialmente secundarios de infección, bacteriemia asociada, infecciones oportunistas, infecciones de brecha definidas como el aislamiento del mismo patógeno >72 horas después del inicio de CFD. Además, si estaban disponibles, se evaluaron los cultivos microbianos realizados al final del tratamiento para determinar la posible erradicación del patógeno tratado definida como **respuesta microbiológica**.
- Tratamiento farmacológico: antibióticos administrados antes de cefiderocol, motivo del cambio a CFD (falta de sensibilidad la pauta anterior vs toxicidad del régimen anterior), dosis y duración del tratamiento con cefiderocol, tipo de régimen de administración (infusión estándar o prolongada vs continua), antibióticos administrados en combinación con CFD.

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y administración de CFD:

Las cepas analizadas fueron aisladas entre noviembre de 2021 y enero de 2024 en el Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia a partir de muestras clínicas utilizando cultivos tradicionales en agar chocolate y agar MacConkey (Becton Dickinson, NJ, EE. UU.) después de incubación a 36°C con 5% de CO₂ (Incubadora Heracell CO₂ 240i, Thermo Fisher Scientific, MA, EE. UU.) durante 24-48 horas. La identificación bacteriana se realizó utilizando el sistema de espectrometría de masas MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, MA, EE. UU.), con criterios de identificación exitosa siendo un puntaje espectral de ≥ 2.0 (nivel de especie) y ≥ 1.7 (nivel de género), según lo recomendado por el fabricante.

Las **pruebas de susceptibilidad antibiótica** de los aislados identificados se realizaron utilizando el sistema de microdilución en caldo semi automatizado Microscan WalkAway (Beckman Coulter, CA, EE. UU.) con el panel NM 63. Para determinar la susceptibilidad antibiótica de Cefiderocol, se utilizaron tanto la técnica de difusión en disco utilizando discos de 30 µg (Oxoid Ltd, Hampshire, Reino Unido) como la técnica del E-Test con tiras de gradiente de antibióticos que van de 0.016-256 mg/L (Liofilchem, Italia), ambas realizadas en agar Mueller-Hinton (BD). Todos los estudios de susceptibilidad antibiótica se interpretaron según los criterios de EUCAST.

La **detección de mecanismos de resistencia** antibiótica se llevó a cabo utilizando el ensayo inmunocromatográfico lateral NG RAPID Test CARBA-5 (NG Biotech Laboratories, Francia), que identifica los cinco tipos más prevalentes de carbapenemasas en Enterobacteriaceae y bacilos gramnegativos no fermentadores, específicamente KPC, OXA-48, VIM, IMP y NDM.

CFD se administró en la **dosis** estándar de 2 g cada 8 horas, con ajuste de dosis por deterioro renal cuando fue necesario (de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica). Si la dosis se tuvo que reducir por más de 48 horas durante todo el curso del tratamiento, se etiquetaba como "dosis matizada". El tiempo de infusión fue el habitual de 3 horas.

Recolección de datos:

Se creó una base de datos electrónica para recopilar datos clínicos, que incluían datos demográficos, comorbilidades, datos de laboratorio y microbiológicos. Los datos clínicos fueron registrados directamente desde los registros médicos electrónicos, y los datos de laboratorio fueron extraídos del software electrónico del hospital. Todas las pruebas de sangre se realizaron en el laboratorio central del Hospital Clínico Universitario de Valencia, siguiendo procedimientos estándar.

Análisis de datos:

Para el análisis estadístico de los datos se utiliza SPSS v25. Las variables categóricas se presentan como números absolutos y proporciones. Las variables continuas se expresan como medias y desviaciones estándar si siguen una distribución normal, y como medianas y rango intercuartil si no lo hacen. La distribución de las variables cuantitativas se verifica utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra única. El procesamiento de datos y el análisis de los resultados siempre incluyeron, siempre que fuera posible, una perspectiva de género.

Desafíos y Limitaciones:

Realizar un estudio de tipo series de casos observacional, retrospectivo y unicéntrico sobre un medicamento de introducción reciente presenta una serie de limitaciones significativas.

Al ser un **estudio unicéntrico**, el tamaño de muestra que tenemos es más pequeño y potencialmente menos representativo pues la población de estudio puede tener características demográficas, genéticas o socioeconómicas particulares que no se encuentren en otras regiones o países. Este hecho, dificulta poder generalizar con garantías los hallazgos observados a otras poblaciones o entornos clínicos. De manera similar, las prácticas clínicas y los recursos disponibles en un solo centro pueden diferir significativamente de los de otros hospitales, lo que afecta la aplicabilidad de los resultados.

Debido a la **naturaleza observacional y retrospectiva** de nuestro estudio, dependemos en gran medida de la disponibilidad de los datos recogidos en las historias clínicas de los pacientes. Dado que nuestro estudio implica un medicamento relativamente nuevo y poco utilizado, existe la posibilidad de que los profesionales sanitarios no estén completamente familiarizados con sus protocolos de administración, efectos secundarios potenciales y criterios de monitorización requeridos. Esto podría llevar a información incompleta o una recopilación inconsistente de los datos en las historias clínicas. Además, esta falta de experiencia puede aumentar el número de errores en la administración y documentación del tratamiento, que podría sesgar los datos y complicar el análisis.

Los **aislamientos microbiológicos** no se almacenaron; por lo tanto, no fue posible realizar análisis microbiológicos adicionales (por ejemplo, estudios de heterorresistencia en pacientes con resultados desfavorables y susceptibilidad documentada a CFD). Además, la mayoría de los casos son infecciones urinarias producidas por *Pseudomonas* spp. Este hecho dificulta poder disponer de variedad en los diferentes subgrupos de análisis para poder compararlos entre ellos y poder encontrar diferencias significativas

La falta de información detallada sobre la **eficacia y seguridad a largo plazo** del medicamento puede limitar la capacidad de evaluar adecuadamente su impacto en los pacientes. Sin datos de seguimiento longitudinal y prolongado, es difícil determinar si los beneficios iniciales observados se mantienen con el tiempo o si surgen efectos adversos a largo plazo no previstos, aunque en nuestro caso, no se esperarían efectos secundarios a largo plazo.

El tratamiento de pacientes con infecciones causadas por microorganismos multirresistentes y **comorbilidades significativas** implica una alta complejidad, con ingresos prolongados y en ocasiones con múltiples líneas de tratamientos antibióticos empleadas. La heterogeneidad de los pacientes, sus comorbilidades y pautas empleadas, puede complicar la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento en la muestra, y los resultados pueden verse influenciados por diversos factores de confusión y comorbilidades.

En resumen, llevar a cabo un estudio de este tipo presenta desafíos considerables que requieren una cuidadosa consideración y enfoque para garantizar la validez y utilidad de los resultados obtenidos. Para ello, es crucial implementar estrategias rigurosas de recopilación y análisis de datos y considerar la colaboración con otros centros para mejorar la robustez de los hallazgos.

Plan de Trabajo

Este tipo de estudio tiene como objetivo evaluar el desempeño del medicamento en un entorno clínico real, utilizando información recopilada de casos tratados previamente. Para abordar estos objetivos, se desarrolló un **plan de trabajo detallado** al inicio del proyecto. Formulamos una hipótesis de trabajo inicial basada en un problema identificado en nuestro entorno laboral (¿los resultados que estábamos obteniendo con el empleo de CFD estaban siendo comparables a los publicados hasta ahora en los ensayos pivotaes y los datos en práctica clínica?). Realizamos una búsqueda sistemática de la literatura para recopilar información actualizada sobre la situación que motiva el trabajo a desarrollar. Siguiendo la hipótesis de trabajo inicial, se definieron unos objetivos y se diseñó una base de datos piloto inicial para recopilar datos clínicos, analíticos y microbiológicos. Tras una revisión conjunta, la base de datos se modificó para identificar errores, mejorar la definición e interpretación de diferentes variables, e incorporar nuevas variables consideradas apropiadas para completar la información y responder a los objetivos primarios y secundarios planteados. Una vez completada la base, se revisaron y se depuraron los datos tratando de detectar errores que pudiesen comprometer la calidad de los resultados. Tras la recopilación de datos y el trabajo analítico, los hallazgos del estudio se redactaron detalladamente y se compararon con los resultados publicados mediante una revisión de la literatura actualizada de las publicaciones más relevantes y recientes sobre el tema y los diversos puntos delineados en el marco de este trabajo.

En cuanto a **consideraciones éticas**, para garantizar la integridad ética del estudio, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación de nuestra institución y de la Oficina de Investigación Responsable (UMH), antes de comenzar la recopilación y análisis de datos. Se garantiza la confidencialidad de la información del paciente y se cumple con todas las regulaciones éticas establecidas en la Declaración de Helsinki y las leyes locales de protección de datos.

Respecto a la **aplicabilidad y utilidad práctica** de los resultados obtenidos o previsibles, dado que se trata de un medicamento reciente y aún tenemos relativamente poca experiencia en la vida real, se espera que este estudio modesto contribuya a seguir proporcionando información sobre su desempeño en la práctica

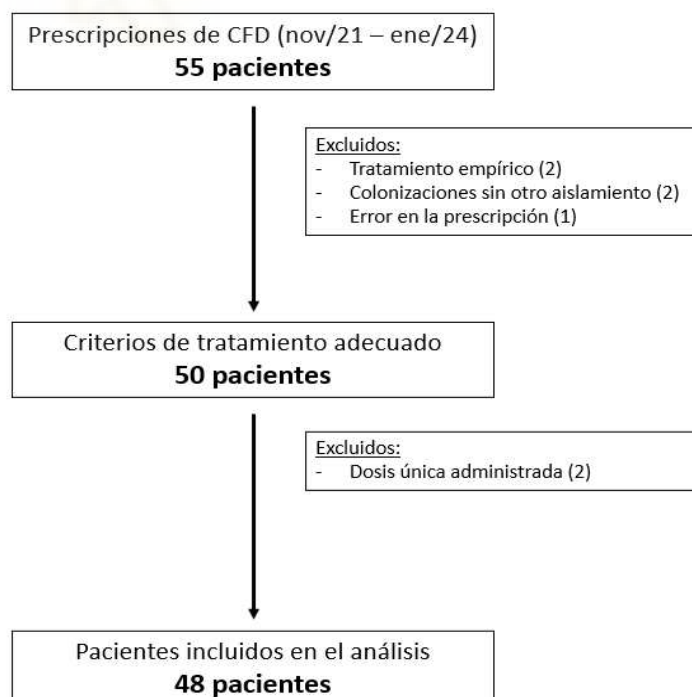
clínica diaria. Su objetivo es reforzar los hallazgos de efectividad publicados hasta ahora en diferentes poblaciones de pacientes y su perfil de seguridad. Sin embargo, se trata de una muestra relativamente pequeña, compuesta principalmente por infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y una representación limitada de otros microorganismos como *Acinetobacter baumannii*, sobre los cuales existen mayores dudas sobre la efectividad del tratamiento con CFD, por lo que sería muy interesante contar con una muestra más amplia.

Finalmente, en cuanto al **presupuesto**, este estudio se lleva a cabo con un presupuesto de cero euros, gracias a la disposición y colaboración de tutores, investigadores colaboradores y compañeros de los servicios de Farmacia y Microbiología del centro.

Resultados

Se prescribió CFD en un total de 55 pacientes durante el tiempo del estudio. Se descartaron 7 casos por no cumplir alguno de los requisitos de inclusión (Figura 3).

Figura 3. Proceso de selección de la muestra según criterios de inclusión y exclusión.



De los 48 pacientes finalmente incluidos en el análisis, la edad media (Desviación estándar) fue de 71 años (14.4). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres, llegando a representar el 73% (35 casos) de la muestra. La mayoría de los pacientes estaban ingresados en sala de hospitalización médica (33, 68.8%), 9 (18.8%) casos procedían de pacientes ingresados en Unidad de Medicina Intensiva (UMI) y 6 (12.5%) estaban a cargo de especialidades quirúrgicas. La mediana (Rango Intercuartílico) del tiempo de ingreso hospitalario fue de 26 días (43). Las características más relevantes del estudio han sido recogidas en la Tabla 1.

Número total de pacientes	48
Edad (años), media (DS)	71 años (14.4)
Sexo (Varón/Mujer)	35 (73%) / 13 (27%)
Charlson comorbidity index (CCI), media (DS)	5.7 (3)
0-1 puntos	4 (8.3%)
2-3 puntos	2 (4.2%)
>3 puntos	42 (87.5%)
Días de hospitalización, mediana (RIQ)	26 días (43)
Detección de infecciones en sala (unidad de hospitalización)	
Medicina Interna	33 (68.8%)
UCI	9 (18.8%)
Servicio quirúrgico	6 (12.5%)
Lugar de infección	
Infección urinaria	22 (45.8%)
Infección respiratoria	10 (20.8%)
- Neumonía asociada a ventilación mecánica	2 (4.2%)
Infección de piel y partes blandas (IPPB)	4 (8.3%)
Bacteriemia primaria asociada a catéter	3 (6.3%)
- Bacteriemia secundaria	7 (14.6%)
Osteomielitis	3 (6.3%)
Infección intraabdominal	2 (4.2%)

Otra	4 (8.3%)
Sepsis o shock séptico al ingreso	14 (29.2%)
ATB previa (60d) al inicio de CFD	47 (97.9%)
ATB previa (durante la hospitalización)	45 (93.7%)
Tipo de pauta ATB previa	
Basada en colistina	7 (14.6%)
Basada en carbapenémicos	8 (16.7%)
Basada en Ceftazidima-avibactam+Aztreonam	13 (27.1%)
Otras	17 (35.4%)
Motivo del cambio a CFD	
Resistencia a pauta previa	33 (68.8%)
Fracaso clínico a pauta previa a pesar de sensibilidad	3 (6.3%)
RAM a pauta previa	5 (8.3%)
Otra causa	4 (8.3%)
Días de tratamiento con CFD, media (DS)	10 días (7)
Monoterapia	40 (83.3%)
Terapia combinada	8 (16.7%)
con Fosfomicina iv	1 (2.1%)
con Colistina intravenosa	1 (2.1%)
con colistina inhalada	3 (6.3%)
otros	3 (6.3%)
Tipo de posología empleada	
estándar (2g/8h administrados en 3h)	34 (70.8%)
matizada (ajustada por función renal)	14 (29.2%)
Mejoría clínica inicial tras 48h de CFD	45 (93.8%)
Situación clínica a los 30 días	
Curación	31 (64.6%)
Exitus/recaída	16 (33.3%)
Desconocido (pérdida de seguimiento)	1 (2.1%)

Resultados cultivos microbiológicos tras pauta completa	
Erradicación comprobada con cultivo tras pauta	27 (56.3%)
Fracaso microbiológico (persistencia del microorganismo o recurrencia del mismo)	11 (23%)
Desconocido (ausencia de cultivo de control)	10 (20.8%)
Infecciones de brecha	0 (0%)
Infecciones oportunistas	14 (29.2%)
Enterococcus spp.	7 (14.6%)
Candida spp.	3 (6.3%)
Otros microorganismos multirresistentes	4 (8.3%)
Reacciones adversas	3 (6.3%)
Gastrointestinal	2 (4.2%)
Cutánea	1 (2.1%)
Necesidad de interrupción del fármaco	1 (2.1%)

Tabla 1. Características población a estudio

Del total de pacientes incluidos, 14 (29.2%) mostraban criterios compatibles con **sepsis al ingreso**, definida como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida y que es resultado de una respuesta descontrolada del cuerpo a una infección. Esta disfunción fue objetivada mediante la detección de un cambio agudo en la puntuación total de la escala SOFA de 2 o más puntos debido a la infección. (10)

Se valoró la **comorbilidad** de los pacientes incluidos mediante el Índice de comorbilidad de Charlson (CCI). Se agruparon en 3 subgrupos según puntuación: 0-1 puntos (4 casos, 8.3%) considerados como ausencia de comorbilidad, 2 puntos (2 casos, 4.2%) considerados como comorbilidad baja y 3 o más puntos (42 casos, 87.5%) considerados como comorbilidad alta. La media de puntuación de la muestra fue de 5.7 puntos (3). Prácticamente todos los pacientes habían estado hospitalizados y habían recibido algún tipo de antibioterapia en los 60 días previos al inicio del CFD (47 casos, 97.9%).

Para la valoración del tipo de **pauta antibiótica previa** que estaba recibiendo el paciente justo antes del cambio a CFD, se agruparon en 4 grupos: 7 (14.6%) pacientes recibían una pauta basada en Colistina iv, 8 (16.7%) en carbapenémicos, a 13 pacientes (27.1%) se les estaba administrando una pauta de Ceftazidima-avibactam y a 17 (35.4%) otro tipo de pautas antibiótico (la más frecuente en este grupo fue la pauta con Piperacilina-tazobactam con 11 casos (22.9%). Tres casos no habían recibido pauta antibiótica previa durante el ingreso en el que se pautó CFD.

El **motivo principal del cambio** de la terapia previa a CFD fue la resistencia del microorganismo al antibiótico previamente pautado (33 casos, 68.8%), en 3 (6.3%) casos el cambio fue motivado por ausencia de mejoría clínica a pesar de sensibilidad probada a la pauta previa y en 5 casos (8.3%) fue para evitar efectos secundarios del antibiótico empleado. En 4 casos (8.3%) el motivo del cambio no se encontró debidamente explicado en la historia clínica y se decidió no clasificar en los subgrupos anteriores.

Respecto a la **pauta de CFD empleada**, se utilizó en monoterapia en 40 casos (83.3%). De los casos en los que se empleó en biterapia (8, 16.7%), en cinco se empleó asociado a Colistina, de forma intravenosa en un caso (2.1%) y en 3 casos asociado a Colistina inhalada (6.3%). Un caso se administró junto con Fosfomicina iv y en 2 casos junto a otros antibióticos (un caso asociado a Cotrimoxazol y otro asociado a aminoglucósido). La pauta de CFD + Fosfomicina iv se empleó para el tratamiento de una *Pseudomonas spp.* VIM con curación a los 30 días y erradicación microbiológica comprobada. La pauta de CFD + Colistina iv se empleó para el tratamiento de una *Pseudomonas spp.* VIM con curación a los 30 días y erradicación microbiológica comprobada. La pauta de CFD + Colistina inhalada se empleó en 2 casos de infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii*, uno de ellos falleció y el otro presentó curación clínica a los 30 días sin que se dispusiera de muestras de control microbiológico para garantizar la erradicación. La pauta de cotrimoxazol + CFD se empleó en el tratamiento de una infección por *Stenotrophomonas maltophilia* con curación a los 30 días y erradicación microbiológica comprobada. La pauta de Amikacina + CFD se empleó para el tratamiento de una *Pseudomonas spp.* con curación a los 30 días y erradicación microbiológica comprobada.

El tipo de **posología** empleada en la mayoría de los casos (34, 70.8%) fue el estándar de 2g cada 8h vía intravenosa infundidos en 3h. Se empleó una pauta ajusta por función renal según ficha técnica en 14 casos (29.2%). La media (DS) de duración del tratamiento fue de 10 días (7).

Tipo de infecciones:

Las **infecciones** valoradas en el estudio fueron: infección del tracto urinario en 22 casos (45.8%), infección respiratoria en 10 pacientes (20.8%), de las cuales 2 (4.2%) eran infecciones asociadas a ventilación mecánica, bacteriemias primarias asociada a catéter 3 (6.3%) y casos de bacteriemia secundaria/asociada a otro foco primario (7, 14.6%), 2 casos (4.2%) de osteomielitis y 2 casos de infección intraabdominal (4.2%).

Entre los **microorganismos** aislados (Tabla 2), el más frecuente fue *Pseudomonas* spp. con 36 (75%) casos (31 (64.5%) casos de *P. aeruginosa* , 3 de *P. putida* y un caso de *P. nitroreducens*, *monseii* y *monteilii* respectivamente); el segundo microorganismo más frecuentemente aislado fue *A. baumannii* con 4 (8.3%) casos y *S. maltophilia* con 1 (2%) caso. Se registraron como "otros" 7 casos, los microorganismos aislados fueron: *Enterobacter hormaechei*, *Ochrobactrum anthropi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter amalonaticus*.

Pseudomonas spp.	36 (75%)
P. aeruginosa	31 (64.5%)
P. putida	3 (6.3%)
P. nitroreducens	1 (2%)
P. monseii	1 (2%)
P. monteilii	1 (2%)
Acinetobacter baumannii	4 (8.3%)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (2%)
Otros	7 (14.5%)

Tabla 2. Tipo de microorganismo aislado

Respecto al **perfil de resistencias detectadas** (Figura 4), la forma más frecuentemente identificada fue la producción de metalobetalactamasas (43 casos, 89.6%). El tipo predominante con 41 (85.4%) casos fue la metalobetalactamasa de tipo VIM (Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase), todas ellas producidas por cepas de *Pseudomonas spp.* y en un caso por una cepa de *E. coli*. Se detectaron 2 (4.2%) casos de resistencia por NDM (New Delhi Metallo- β -lactamase), una de ella producida por una cepa de *Morganella morganii* y otra por una *Klebsiella pneumoniae*. El resto de aislamientos (5, 10.4%) se les atribuyó un perfil de resistencia MDR (Multidrug-Resistant). Se trata de casos de infección por *A. baumannii* (4) y *S. maltophilia* (1) todos ellos resistentes a carbapenémicos y sensibles únicamente a CFD y Colistina. Se informó que todas las cepas (100%) eran susceptibles a CFD. Incluimos el perfil de sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* spp. informado en la Figura 5, al tratarse del microorganismo con mayor protagonismo y peso en el estudio. En esta figura, se representa en el eje de abscisas los diferentes antibióticos testados con dos resultados posibles: verde si es sensible y rojo si es resistente. Sólo el test de sinergia de Ceftazidima-avibactam + Aztreonam se muestra representado en amarillo si la sensibilidad de la sinergia era clasificada como intermedia. En el eje de ordenadas, se representa el número de microorganismos analizados.

No se detectaron aislamientos que desarrollaran **resistencia al CFD ni durante el tratamiento** ni tampoco en las muestras de seguimiento o erradicación que se pudieron evaluar.

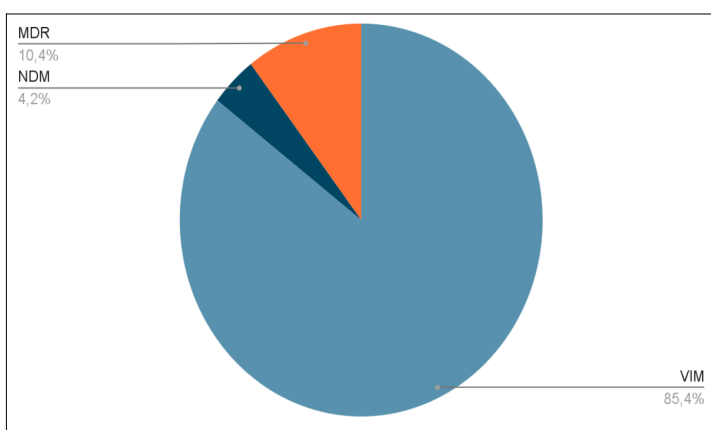


Figura 4. Tipo de mecanismo de resistencia informado. (VIM, Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase. NDM, New Delhi Metallo- β -lactamase. MDR, Multidrug-Resistant)

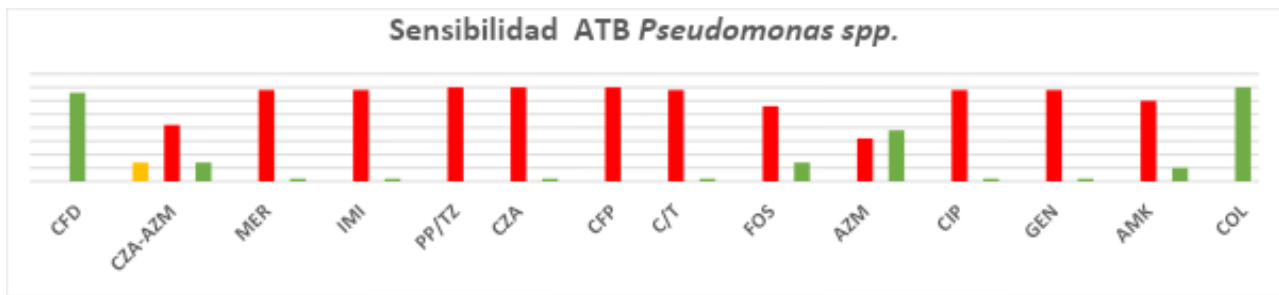


Figura 5. Perfil de sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa*. (CFD, cefiderocol. CZA-AZM, sinergia de ceftazidima-avibactam+aztreonam. MER, meropenem. IMI, imipenem. PP/TZ, piperacilina-tazobactam. CZA, ceftazidima. CFP, cefepime. C/T, ceftriaxona, FOS, fosfomicina. AZM, aztreonam. CIP, ciprofloxacino. GEN, gentamicina. AMK, amikacina. COL, colistina).

Se valoraron las **coinfecciones** detectadas en los pacientes incluidos. Se detectaron en 9 casos (18.8%) coinfecciones producidas por microorganismos diferentes al que motivó el inicio del CFD. En 2 casos se trataba de microorganismos grampositivos (un caso con infección por *Clostridium difficile* ya en tratamiento previo y otro caso con una bacteriemia asociada a catéter por *S. epidermidis*), 5 por gramnegativos (1 por *E. coli* BLEE, otro *K. pneumoniae* BLEE, otro por *Serratia marcescens* y dos por *Enterobacter spp.* ambos productores de AmpC desreprimida) y 2 por *Candida spp.* (asociadas a casos de IPPB, en concreto úlceras cutáneas por presión).

Se detectaron 14 (29.2%) **infecciones oportunistas durante el tratamiento con CFD**, destacamos: 7 (14.6%) casos de *Enterococcus spp.* como microorganismo oportunista más frecuentemente, aislados en muestras urinarias; un caso de *Clostridium difficile*, aislado en un coprocultivo; y 3 casos de *Candida spp.*, uno sobre úlcera cutánea y otro de candidemia por *C. albicans*.

Características de los resultados principales y secundarios:

La **respuesta clínica favorable durante las primeras 48 horas** de tratamiento se registró en el 93.8% de los casos (45). No obstante, la **mortalidad por todas las causas a los 30 días** fue del 33.3% (16 casos). En uno de los casos se no pudo valorar la supervivencia a los 30 días por pérdida de seguimiento. Mientras que la curación **clínica al finalizar el tratamiento** fue del 64.6%. (31 casos).

Respecto a la evaluación de la **erradicación microbiológica**, se realizaron cultivos de control en 38 (79.2%) de los casos. No se dispone de cultivo de control en 10 casos (20.8%). La tasa global de erradicación microbiológica al final del tratamiento

fue del 71.1% (27 de los 38 casos de los que se dispuso de cultivo de control). En un 28.9% (11 de 38 casos) se produjo un fracaso microbiológico al detectarse persistencia del microorganismo o recurrencia del mismo tras el final del tratamiento.

Por microorganismos, el porcentaje de respuesta clínica favorable a las 48h de los casos de infección producida por *Pseudomonas spp.* fue del 94.4% (34 de 36 casos), en todos los casos de infecciones por *Acinetobacter spp.* (4/4) y en el caso de *Stenotrophomonas maltophilia*. El porcentaje de mortalidad a los 30 días por grupos de microorganismos resultó: una mortalidad del 11.1% (4 casos) de las infecciones de *Pseudomonas spp.*, del 67.3% de los casos de infección por *Acinetobacter baumannii* (de los 4 casos, fallecieron 3), el caso de *Stenotrophomonas maltophilia* presentó una recaída clínica aunque sin reaislamiento del patógeno. El porcentaje de curación a los 30 días por grupos de microorganismos fue de 72.2% para el grupo de *Pseudomonas spp.* (26 de los 36 casos), del 0% para el grupo de *Acinetobacter baumannii* (3 fallecieron y 1 presentó una reinfección por el mismo microorganismo).

El porcentaje de **erradicación al final del tratamiento por grupos de microorganismos** resultó: 67.7% (erradicación en 21 casos del total de 31 casos por *Pseudomonas spp.* para los que se disponía de aislamiento de control). En el grupo de *Acinetobacter baumannii*, solo se dispone de un cultivo de control que demostró la persistencia del microorganismo. En el caso de *Stenotrophomonas spp* aunque no se alcanzó una mejoría clínica, sí se consiguió la erradicación microbiológica.

Comparando los resultados obtenidos entre los pacientes que recibieron **monoterapia vs. biterapia**: en el grupo de pacientes tratados con monoterapia (40) se objetivó un 60% de curación a los 30 días y un 67.7% de erradicación microbiológica. En el grupo de biterapia (8) la tasa de curación a los 30 días fue 87.5% y la tasa de erradicación microbiológica del 85%.

Entre los pacientes que padecían infecciones por alguno de los microorganismos codificados como "otros" (7 casos: *Enterobacter hormaechei*, *Ochrobactrum anthropi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter amalonaticus*) cabe destacar que en todos los casos se objetivó una mejoría clínica a las 48h y curación a los 30 días excepto en el caso de la infección por *Klebsiella*

pneumoniae. La erradicación microbiológica se alcanzó en todos los casos, no pudo obtener cultivo de control en el caso de la infección por *Enterobacter hormaechei*.

Respecto a los **parámetros de seguridad**, se detectaron reacciones adversas relacionadas con la administración de CFD en 3 pacientes (6.3%), 2 de ellas de tipo gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal y fiebre) y un caso de rash cutáneo pruriginoso troncular sin repercusión sistémica a otros niveles. Se tomó la decisión de retirar el fármaco en 1 caso (2.1%), en concreto en el paciente que desarrolló clínica gastrointestinal.

Discusión

En nuestro estudio retrospectivo basado en práctica clínica real, buscamos analizar los resultados obtenidos a lo largo de prácticamente 3 años desde que se inició el uso de CFD en nuestro centro.

Previo a analizar los datos sobre objetivos principales obtenidos, es importante tener en cuenta las **características de la muestra** del estudio. Se trata de una muestra predominantemente de hombres con una representación del 73% y una edad media (desviación estándar) de 71 años (14.4). Se trata de una muestra con un importante grado de comorbilidad, reflejado en un CCI medio de 5.7 y un 87.5% de la muestra con una puntuación >3 clasificándolos como un grado de comorbilidad grave según el CCI. Además, es importante destacar que casi un tercio de la muestra presentaba un shock séptico al ingreso. En diferentes publicaciones (26), se ha estudiado mediante un Propensity score ajustado qué factores son independientes en la mortalidad a los 30 días (13). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables: edad media, CCI medio y shock séptico al ingreso, entre otras. No obstante, en otros estudios (12) solo la condición de shock séptico al ingreso se identificó como factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad a los 30 días en el análisis multivariante.

En nuestra serie de casos, la **mortalidad global a los 30 días** fue de 33.3%, la **curación** clínica al final del tratamiento (EOT) fue de 64.6% y la **tasa global de erradicación microbiológica** al final del tratamiento fue del 56.3%.

Si **comparamos los resultados obtenidos**, a los datos de los **ensayos pivotaes**, en el estudio CREDIBLE-CR se registró una mortalidad global a los 28 días del 25% (del 46% en el grupo de infecciones por *A. baumannii*); una tasa de curación global de 66% (60% para los casos de neumonía, 70% para las bacteriemias y 77% para los casos de infecciones urinarias); y unas tasas de erradicación microbiológica del 48% (20% fracaso microbiológico y 33% indeterminado). Ni APEKS-UTI ni APENKS-NP incluyeron pacientes con infecciones por patógenos multirresistentes en su población y puede que no sea justo comparar sus resultados con los obtenidos en nuestro estudio.

Si lo comparamos con **datos de estudios y series de casos** que se han ido publicando desde su comercialización, los datos de mortalidad a los 28-30 días son muy variables. Según las series consultadas, los datos de mortalidad varían entre 12.5-60%. Falcone et al. (13) registraron unas tasas de mortalidad del 34%, similares a las observadas en nuestra serie. No obstante, se trata de un estudio llevado a cabo en pacientes con infecciones solo por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB) tratados con CFD. En otras series, también basadas en infecciones por CRAB como la publicada por Pascale et al (14) la mortalidad llega al 55%, probablemente al tratarse de pacientes con infecciones graves por COVID-19 y necesidad de cuidados intensivos. Como hemos comentado, tanto la comorbilidad previa como el estado de shock séptico, son factores independientes que condicionan una mayor morbilidad. Si revisamos publicaciones en las que se valore el desempeño de CFD frente a diferentes BGN-MR, A. Karruli et al (15) publicaron una serie de casos más modesta de 28 pacientes en la que incluyen infecciones por *A. baumannii* y también por *S. maltophilia* y *P. aeruginosa* entre otros BGN, en la que obtuvieron una tasa de curación del 50% a los 14 días de tratamiento con CFD y una erradicación del 77%. Finalmente, destacar el trabajo publicado por M. Piccica et al (16) en el que llevan un estudio multicéntrico en más de 140 pacientes incluyendo infecciones variadas y por *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en el que registraron una mortalidad global a los 30 días de 37%, y una tasa de erradicación microbiológica de 49%, sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad y el tipo de bacteria.

Al analizar las principales variables del estudio (curación vs mortalidad a los 30d y tasa de erradicación microbiológica) **en función del tipo de microorganismo involucrado**, hay que tener en cuenta que nuestra muestra cuenta predominantemente con casos de infecciones producidas por *Pseudomonas spp* con un mecanismo de resistencia tipo VIM (75%). Hay una escasa representación de los casos de *A. baumannii* (4 casos) y *S. maltophilia* (1 caso). Importante tenerlo en cuenta a la hora de poder comparar los resultados con otras grandes series publicadas y comentadas anteriormente, pues se trata de series predominantemente formadas por casos de infecciones por *A. baumannii*. Respecto al resto de casos recogidos (7), se decidió agrupar en un grupo común al tratarse de infecciones por diferentes tipos BGN con pocos casos.

Para el **grupo de infecciones por *Pseudomonas spp.*** el porcentaje de curación a los 30 días fue de 72.2%, con una mortalidad del 11.1% y una erradicación microbiológica del 43.75%. Son datos similares al estudio CREDIBLE-CR con una mortalidad por *Pseudomonas spp.* 18-35% y a otros estudios (19) como la serie de casos centrada en el tratamiento de 12 infecciones producidas por *Pseudomonas spp* con una tasa de mortalidad a los 30 días de 24% y una erradicación microbiológica del 77%. En el caso de las infecciones producidas por ***A. baumannii***, de 4 casos, solo en uno se consiguió la curación a los 30 días, 3 casos fallecieron (75% de mortalidad a los 30 días) y en otro de ellos se produjo una reinfección. La tasa de mortalidad registrada es alta, pero debido a la baja muestra, no consideramos que sea justo extraer conclusiones. El caso de ***S. maltophilia*** presentó una recaída clínica aunque sin reaislamiento del patógeno. De igual modo, no hay muestra suficiente para poder extraer conclusiones. Dentro del **grupo mixto de BGN** (7 casos: *Enterobacter hormaechei*, *Ochrobactrum anthropi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter amalonaticus*) cabe destacar que en todos los casos se objetivó una mejoría clínica a las 48h y curación a los 30 días excepto en el caso de la infección por *Klebsiella pneumoniae*. La erradicación microbiológica se alcanzó en todos los casos, no pudo obtener cultivo de control en el caso de la infección por *Enterobacter hormaechei*.

Respecto al uso de **CFD en monoterapia comparada con la biterapia** todavía no hay información que permita establecer una pauta clara sobre cómo proceder. Las guías recientes emitidas por ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and

Infectious Diseases) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America) sugieren una terapia combinada que incluya dos antibióticos activos in vitro para pacientes con infecciones por BGN-MR moderadas-graves o de alto riesgo (en concreto CRAB). En los estudios publicados hasta ahora, no se han encontrado claras diferencias (11, 16, 17, 18) respecto a la mortalidad a los 30 días. Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran un 60% de curación y 67.7% de erradicación en monoterapia con CFD vs. 87.5% de curación y un 85% tasa de erradicación microbiológica. No obstante, la mayoría de los pacientes (83%) recibieron tratamiento con monoterapia y solo un 17% con biterapia. Además, de los que recibieron tratamiento con biterapia, las pautas eran diferentes (un caso de colistina iv, 3 de colistina inhalada, un caso de fosfomicina iv otro de cotrimoxazol iv y otro de amikacina iv), por lo que los subgrupos de análisis son aún más reducidos y no pueden compararse entre sí y extraerse conclusiones.

Mención especial merece el todavía por publicar **estudio PERSEUS** pero del que ya disponemos datos comunicados en el 34 congreso de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ECCMID) el pasado abril de 2024. Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico, llevado a cabo en España y que incluye un total de 261 pacientes con infecciones variadas (urinarias, respiratorias, bacteriemias, intraabdominales y de piel y partes blandas entre otras), diferentes BGN con una representación predominante de *P. aeruginosa* (72.4%). La mortalidad a los 30 días de 21.5% y un éxito clínico (curación clínica al final del tratamiento o supervivencia al día 28 tras el inicio del tratamiento) del 84.3% siendo de hasta el 89.1% para los pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* (174 casos). Los datos además no encuentran diferencias significativas entre aquellos casos tratados con CFD en monoterapia (88.2% de éxito clínico) o biterapia (76.9% de éxito). No disponemos de datos sobre la tasa de erradicación microbiológica, infecciones de brecha, infecciones oportunistas o aparición de resistencias durante el tratamiento. Al igual que en nuestra serie, CFD se empleó de forma dirigida tras comprobar su sensibilidad y obtuvo mejores resultados al ser empleado como primera línea de tratamiento (90.5% vs 83.1% de curación clínica respecto al uso como segunda línea). El perfil de seguridad fue evaluado de forma positiva, se registraron 6 casos (2.3%) de reacciones adversas directamente relacionadas con el fármaco (3 de ellas graves y caso de fallecimiento).

Sobre la **detección de resistencias**, se han publicado datos alarmantes sobre la aparición de aislamientos con niveles de sensibilidad disminuidos para CFD, principalmente entre cepas de *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, mientras que no se identificaron casos de *P. aeruginosa* resistente (20). Revisiones recientes han determinado que la enzima NDM es un indicador de la aparición de resistencia al cefiderocol mediante la coexpresión de mecanismos adicionales. La sobreexpresión del gen blaNDM, está también vinculada con la aparición in vivo de resistencia al CFD durante el tratamiento con este antibiótico (20-22). Este es un estudio en el que se empleó CFD siempre tras disponer de un antibiograma que demostraba la sensibilidad previa del microorganismo y no se detectaron casos de resistencia adquirida durante la administración del fármaco. El hecho de ser una muestra predominantemente formada por *Pseudomonas spp. VIM* puede estar en relación con esta ausencia de resistencia al fármaco detectada en nuestra serie.

Respecto a los **parámetros de seguridad**, se considera a CFD un fármaco con un buen perfil de seguridad y con una tasa de reacciones adversas similar al de otras cefalosporinas. En nuestra serie, se detectaron reacciones adversas relacionadas con la administración de CFD en 3 pacientes (6.3%), condicionando 1 caso (2.1%) la retirada, en concreto en un paciente que desarrolló clínica gastrointestinal en forma de dolor abdominal severo y deposiciones diarréicas.

En **conclusión**, nuestra serie de casos muestra unos resultados de mortalidad, curación y erradicación microbiológica similares a los publicados tanto en ensayos clínicos como en posteriores publicaciones post-comercialización. Es una serie de casos que tiene unas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar los datos (estudio retrospectivo con un modesto tamaño muestral, unicéntrico y con casos principalmente basados en infecciones urinarias y respiratorias producidas por *Pseudomonas spp. VIM*). Además, gran parte de la literatura basada en experiencia clínica en vida real está basada en infecciones producidas por *Acinetobacter baumannii* y proviene de centros sanitarios italianos con una ecología microbiológica diferente. No obstante, este estudio añade más evidencia que apoya el uso de CFD para el tratamiento de BGN-MR, ya sea en monoterapia o en regímenes de terapia combinada. Es necesario de más estudios que permitan establecer mejor el papel correcto de la terapia con CFD y posicionarla frente al resto de opciones disponibles en el tratamiento de infecciones nosocomiales.

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 Apr 12;13:896971. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2022 Aug 18;13:976792. PMID: 35496290; PMCID: PMC9039133.
2. Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al. In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec 21;62(1):e01454-17. PMID: 29061741; PMCID: PMC5740388.
3. Soriano MC, Montufar J, Blandino-Ortiz A. Cefiderocol. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):31-34. PMID: 35488822; PMCID: PMC9106201.
4. Mensa J, editor. *Guía de terapéutica antimicrobiana 2023.* Barcelona: Antares; 2023.
5. Poirel L, Sadek M, Nordmann P. Contribution of PER-Type and NDM-Type β -Lactamases to Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Sep 17;65(10):e0087721. PMID: 34252309; PMCID: PMC8448131.
6. Nussbaumer-Pröll AK, Eberl S, Schober C, Zeitlinger M. Impact of pH on the activity of novel cephalosporin cefiderocol in human urine. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Jan 3;79(1):166-171. PMID: 38000090; PMCID: PMC10761271.
7. Domingues S, Lima T, Saavedra MJ, Da Silva GJ. An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms. *Life (Basel).* 2023 Jun 21;13(7):1427. PMID: 37511802; PMCID: PMC10382032.
8. Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Prolonged administration of β -lactam antibiotics - a comprehensive review and critical appraisal. *Swiss Med Wkly.* 2016 Oct 10;146:w14368. PMID: 27731492.
9. Loeuille G, Vigneron J, D'Huart E, Charmillon A, Demoré B. Physicochemical

stability of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, in syringes at 62.5 mg/mL for continuous administration in intensive care units. *Eur J Hosp Pharm.* 2023 Mar;30(e1):e29-e34. PMID: 34407976; PMCID: PMC10086710.

10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.

11. Bavaro DF, Papagni R, Belati A, et al. Cefiderocol Versus Colistin for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Complex Bloodstream Infections: A Retrospective, Propensity-Score Adjusted, Monocentric Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2023 Aug;12(8):2147-2163. PMID: 37653122; PMCID: PMC10505116.

12. Wicky PH, Poiraud J, Alves M, et al. Cefiderocol Treatment for Severe Infections due to Difficult-to-Treat-Resistant Non-Fermentative Gram-Negative Bacilli in ICU Patients: A Case Series and Narrative Literature Review. *Antibiotics (Basel).* 2023 Jun 1;12(6):991. PMID: 37370310; PMCID: PMC10295316.

13. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 May 17;66(5):e0214221. PMID: 35311522; PMCID: PMC9112922.

14. Giannella M, Verardi S, Karas A, et al.; ARES Study Group. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* spp Infection in Critically Ill Patients With Limited Treatment Options: A Descriptive Study of Cefiderocol Therapy During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Jul 4;10(7):ofad329. PMID: 37496600; PMCID: PMC10368198.

15. Karruli A, Massa A, Andini R, et al. Clinical efficacy and safety of cefiderocol for resistant Gram-negative infections: a real-life, single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2023 Feb;61(2):106723. PMID: 36642233.

16. Piccica M, Spinicci M, Botta A, et al. Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience. *J Antimicrob Chemother.* 2023 Nov 6;78(11):2752-2761. PMID: 37807834; PMCID: PMC10631827.
17. Falcone M, Tiseo G, Nicastro M, et al. Cefiderocol as Rescue Therapy for *Acinetobacter baumannii* and Other Carbapenem-resistant Gram-negative Infections in Intensive Care Unit Patients. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 1;72(11):2021-2024. PMID: 32941593.
18. Corcione S, De Benedetto I, Pinna SM, et al. Cefiderocol use in Gram negative infections with limited therapeutic options: Is combination therapy the key? *J Infect Public Health.* 2022 Sep;15(9):975-979. PMID: 35961239.
19. Meschiari M, Volpi S, Faltoni M, et al. Real-life experience with compassionate use of cefiderocol for difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-P) infections. *JAC Antimicrob Resist.* 2021 Dec 11;3(4):dlab188. PMID: 34909691; PMCID: PMC8665210.
20. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics (Basel).* 2022 May 27;11(6):723. PMID: 35740130; PMCID: PMC9220290.
21. Simner PJ, Patel R. Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility Testing Considerations: the Achilles' Heel of the Trojan Horse? *J Clin Microbiol.* 2020 Dec 17;59(1):e00951-20. PMID: 32727829; PMCID: PMC7771437.
22. Choby JE, Ozturk T, Satola SW, et al. Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Lancet Infect Dis.* 2021 May;21(5):597-598. PMID: 33894839; PMCID: PMC8175093.
23. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. 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

Feb;21(2):226-240. PMID: 33058795.

24. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. 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 Dec;18(12):1319-1328. PMID: 30509675.

25. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. 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 Feb;21(2):213-225. PMID: 33058798.

26. Pybus CA, Felder-Scott C, Obuekwe V, et al. Cefiderocol Retains Antibiofilm Activity in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Jan 20;65(2):e01194-20. PMID: 33199383; PMCID: PMC7849010.

