



## 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.<sup>a</sup> 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  $\beta$ -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.