

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 87-2023/V1/12012023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cefiderocol (Fetcroja®) en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias gramnegativas aerobias en pacientes adultos con opciones limitadas de tratamiento

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

IMPACTO DE LA MULTIRRESISTENCIA

La resistencia a los antibióticos es una grave amenaza para la salud en Europa que tiene como consecuencia un incremento en los costes sanitarios, una prolongación de la estancia hospitalaria en pacientes ingresados en los hospitales y un aumento en la mortalidad (1). El “European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) estimó que, en 2015 se produjeron en la Unión Europea 700.000 infecciones y 33.000 muertes como consecuencia de infecciones causadas por microorganismos multirresistentes a los antibióticos (2). Aproximadamente 9.000 de estas muertes estuvieron relacionadas con infecciones por *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii* resistentes a carbapenemes.

Datos procedentes de un estudio de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) procedentes de 82 hospitales, permiten estimar que en 2018 fallecieron en España aproximadamente 35.000 personas, sobre un total de 180.600 infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (3).

EPIDEMIOLOGÍA

Durante los últimos años se ha observado un incremento en la resistencia a los antibióticos de múltiples patógenos, entre los que destaca *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos, siendo especialmente preocupante el aumento de cepas resistentes a los tres grupos a la vez. De la misma forma y de más lentamente, también se está observando un aumento en la resistencia de este microorganismo a los carbapenemes, familia de antibióticos considerada como la que posee un espectro antibacteriano más amplio frente a microorganismos gramnegativos. Datos procedentes de 36 países europeos mostraron que los mecanismos de resistencia a carbapenemes más diseminados en Europa en *K. pneumoniae* fueron las carbapenemasas (KPC, NDM, OXA-48 y VIM), con una frecuencia por encima de la observada en *E. coli*, concretamente con una relación 11:1 (4).

La resistencia de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación también se ha incrementado durante los últimos

años. La resistencia de *A. baumannii* a carbapenemes en Europa se estima en un 25%. Se estima que en el caso de *P. aeruginosa*, la frecuencia de multirresistencia alcanza el 30% en el mundo, (cifra aplicable a los hospitales españoles), siendo la mitad de ellas extremadamente resistentes, lo que representa que sólo colistina seguida de los aminoglucósidos y en menor porcentaje ceftazidina-avibactam o ceftolozano-tzobactam podrían utilizarse como alternativas (5).

Todo ello implica que con frecuencia colistina sea la única alternativa disponible para el tratamiento de infecciones producidas por cepas de microorganismos gramnegativos multirresistentes.

CLÍNICA INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Los bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR) pueden estar implicados en múltiples infecciones, principalmente en el ámbito hospitalario o relacionadas con la asistencia sanitaria y formar parte de infecciones urinarias complicadas (ITUc), infecciones respiratorias incluyendo neumonías intrahospitalarias (NIH), asociadas o no a la ventilación mecánica (NAVIM) e infecciones intraabdominales complicadas (IIAc), infecciones de localización quirúrgica (ILQ) o de dispositivos intravasculares, por ejemplo catéteres, entre otros. El diagnóstico de estas infecciones tiene un componente clínico-radiológico y un componente microbiológico para el aislamiento y caracterización de los BGN-MR.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Existen distintas alternativas para el tratamiento de las infecciones por BGN-MR. El conocimiento de la situación epidemiológica del hospital donde se tratan estas infecciones es esencial para la elección del antibiótico más adecuado. Otro condicionante fundamental es el tipo de infección que pueda estar producida por BGN-MR.

Los carbapenemes son el tratamiento de elección para la mayoría de las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), aunque especialmente en el caso de las infecciones urinarias, existen más alternativas. Los aminoglucósidos (p. ej, amikacina) y piperacilina/tazobactam, son algunas de ellas,

esta última en ausencia de bacteriemia. Otras opciones como las quinolonas o cotrimoxazol podrían considerarse, pero sólo como tratamiento dirigido de estas infecciones (6).

En el caso de las enterobacteriales resistentes a carbapenemes, si producen carbapenemasas (EPC), se recomienda un antibiótico betalactámico con inhibidor de betalactamasas que incluye ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, meropenem/vaborbactam o imipenem/relebactam, siempre teniendo en cuenta su diferente perfil de cobertura para los distintos tipos de carbapenemasas. En infecciones en las que la cepa sea resistente a ertapenem y sensible a meropenem, en algunos casos, según la CIM y el foco, sería posible la administración de este último en perfusión extendida

En el caso de ITUc, otras alternativas incluyen el uso de aminoglucósidos como amikacina administrada en una dosis única diaria y preferentemente mediante un seguimiento de las concentraciones plasmáticas de los pacientes con el objetivo de optimizar la terapia y disminuir el riesgo de nefrotoxicidad. El uso de amikacina en monoterapia en infecciones por Enterobacteriales productoras de carbapenemasas en otras localizaciones debería descartarse por la dificultad de alcanzar las concentraciones óptimas para su manejo, pudiendo utilizarse en combinación con otros agentes, sobre todo en los primeros días de tratamiento.

A pesar de conservar su actividad *in vitro*, las polimixinas (colistina) no deben considerarse un tratamiento de primera línea debido a los resultados clínicos observados con el uso de este antibiótico con una eficacia subóptima y por la nefrotoxicidad asociada (7-9). Existen opiniones discrepantes en cuanto a la combinación antibiótica en el tratamiento de estas infecciones debido a la falta de ensayos clínicos concluyentes que demuestren su beneficio.

En el caso de infecciones producidas por *P. aeruginosa* multirresistente o extremadamente resistente, el tratamiento recomendado sería similar al expuesto en el caso de las infecciones por Enterobacteriales productoras de carbapenemasas.

Fosfomicina podría utilizarse en el tratamiento de ITU no complicadas causadas por enterobacteriales. Su uso en ITUc, especialmente si son bacteriémicas, requiere experiencia en el manejo de infecciones de difícil tratamiento. Fosfomicina no es una buena opción para ITU por *P. aeruginosa* o por Enterobacteriales distintos a *E. coli*.

Tigeciclina también constituye otra alternativa potencialmente útil en algunas infecciones producidas por BGN-MR, siempre en combinación con otros antibióticos. Este antibiótico no presenta actividad frente a *P. aeruginosa*.

CEFIDEROCOL (FETCROJA®)

Cefiderocol (Fetcroja®) ha sido autorizado para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas.

Se presenta como vial con un contenido de 1g de polvo liofilizado blanco o blanquecino para concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene tosilato de sulfato de cefiderocol equivalente a 1g de cefiderocol

En pacientes con función renal normal la dosis es de 2g/8h administrados en perfusión extendida de 3h (tabla 1). Se recomienda efectuar ajuste de dosis en pacientes que presenten una función renal alterada, reduciéndose en aquellos con aclaramiento de creatinina (ClCr) disminuido y siendo aumentada en hiperfiltradores (tabla 2).

Tabla 1. Dosis recomendada de Fetcroja¹ para pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) > 90ml/min² (10).

Función renal	Dosis	Frecuencia	Duración del tratamiento
Función renal normal (CrCl \geq 90 a <120 ml/min)	2 g	Cada 8 horas	Duración de acuerdo con el lugar de infección ³
Aclaramiento renal elevado (CrCl \geq 120 ml/min)	2 g	Cada 6 horas	Duración de acuerdo con el lugar de infección ³

¹Para usar en combinación con antibacterianos activos frente a patógenos anaerobios y/o patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso.

²Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

³P. ej., para las infecciones urinarias complicadas, incluida la pielonefritis, y para las infecciones intraabdominales complicadas, la duración recomendada del tratamiento es de 5 a 10 días. Para la neumonía adquirida en el hospital, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica, la duración recomendada del tratamiento es de 7 a 14 días. Puede ser necesario un tratamiento de hasta 21 días.

Insuficiencia renal

Tabla 2. Dosis recomendada de Fetroja para pacientes con un CrCl <90 ml/min¹ (10).

Función renal	Dosis	Frecuencia
Insuficiencia renal leve (CrCl ≥ 60 a <90 ml/min)	2 g	Cada 8 horas
Insuficiencia renal moderada (CrCl ≥ 30 a <60 ml/min)	1,5 g	Cada 8 horas
Insuficiencia renal grave (CrCl ≥ 15 a <30 ml/min)	1 g	Cada 8 horas
Enfermedad renal terminal (CrCl <15 ml/min)	0,75 g	Cada 12 horas
Pacientes con hemodiálisis intermitente ²	0,75 g	Cada 12 horas

¹Calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault.

²Como cefiderocol se elimina por hemodiálisis, administrar cefiderocol lo antes posible después de finalizar la sesión de hemodiálisis los días de hemodiálisis.

La duración del tratamiento está condicionada al foco de infección en el que se encuentre implicado el microorganismo que originó el tratamiento con este antibiótico.

Farmacología

Cefiderocol es una nueva cefalosporina que actúa, como el resto de betalactámicos, mediante la inhibición de la pared celular bacteriana a través de su fijación a las proteínas de unión a las penicilinas (PBP). Adicionalmente, tiene una acción como sideróforo, formando quelatos con el hierro, produciendo la acumulación del antibiótico en el espacio periplásmico donde se unirá a las PBP (11).

Se considera un híbrido de ceftazidima y cefepime con la diferencia que posee un grupo catecol en posición 3, responsable de su unión al catión hierro.

Debido al modo de entrada en la célula mediado por los sideróforos, la actividad *in vitro* de cefiderocol por lo general se ve menos afectada por la pérdida de porina o por la resistencia mediada por eflujo en comparación con la de otros muchos betalactámicos. Presenta gran actividad intrínseca frente a BGN, tanto fermentadores (Enterobacterales) como no fermentadores (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*). Mantiene su actividad frente a BGN productores de diversas betalactamasas de clase A, C y D de Ambler siendo el primer antibiótico que también lo hace frente a productores de betalactamasas de clase B. Por esta razón, en estudios *in vitro*, se ha observado que cefiderocol tiene actividad frente a un

elevado número de BGN-MR. Potencialmente puede considerarse una alternativa en el tratamiento de infecciones por BGN resistentes a los carbapenemes (incluyendo metalo-betalactamasas) y cepas productoras de BLEE (12,13).

El “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) ha establecido como punto de corte de sensibilidad para cefiderocol valores de CIM ≤ 4 mg/L, mientras que, por otra parte, el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) lo estableció en CIM ≤ 2 mg/L (14,15).

A pesar de que las resistencias actuales a cefiderocol son bajas (<10%, dependiendo del estudio y cepas estudiadas), en experiencias extensas como SIDERO-WT o SIDERO-CR se han descrito cepas con disminución de la actividad microbiológica (CIM ≥ 4 mg/L) en Enterobacterales, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*. La caracterización molecular de estos aislamientos resistentes, ha permitido identificar diferentes mecanismos por los que se genera esa resistencia (16). Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden dar lugar a resistencia a cefiderocol incluyen PFP mutantes o adquiridas; enzimas betalactamasas capaces de hidrolizar cefiderocol; mutaciones que afectan a la regulación de la captación de hierro de la bacteria; mutaciones en las proteínas de transporte de sideróforos o sobreexpresión de sideróforos bacterianos nativos

En un estudio se observó resistencia cruzada entre cepas expuestas a ceftizidima-avibactam productoras de variantes de KPC que se tradujo en un aumento de la CIM de cefiderocol (17). Adicionalmente, se observó que este antibiótico sufrió un gran impacto por el efecto inóculo por lo que se recomendó su utilización con precaución ante la sospecha de presencia de infecciones de alto inóculo.

Farmacocinética

La información procede esencialmente de dos estudios en fase I en el que se utilizaron dosis únicas y dosis múltiples de cefiderocol en voluntarios sanos (18,19). En el primero se analizó la farmacocinética de cefiderocol utilizando dosis únicas en un rango de 100 mg a 2.000 mg y dosis múltiples de 2g/8h durante 10 días (18). Se observó una semivida entre 2,0 y 2,7 h y un aclaramiento total entre 4,6 y 6 L/h, con un 60-70% de eliminación urinaria en forma inalterada. El segundo tuvo como objetivo analizar la farmacocinética de cefiderocol según la función renal, mediante la administración de una dosis de 1g a sujetos con los siguientes rangos de filtrado glomerular (FG):

Sujetos (n)	FG (ml/min/1,73m ²)	AUC _{0-∞}
8	60-<90	1,0
7	30-<60	1,5
6	<30	2,5
8	hemodiálisis	4,1

Los sujetos con función renal terminal sometidos a hemodiálisis presentaron un aclaramiento de $7,5 \pm 0,7$ L/h con una extracción del 60% en 3-4h. La unión a proteínas plasmáticas se situó entre 53 y 65% y no se afectó por la presencia de insuficiencia renal.

Un estudio poblacional que incluyó datos de 91 pacientes mostró que cefiderocol se comporta con una farmacocinética que se adapta mejor a un modelo tricompartmental con un aclaramiento de 4,83 L/h, un Vd en el compartimento central de 7,58 L, de 5,54 L en el segundo compartimento y de 0,681 en el tercero (20). Este comportamiento farmacocinético ha quedado confirmado en otro estudio que añadió al anterior 238 pacientes con ITUc o pielonefritis aguda no complicada (21).

Farmacodinamia

Un análisis farmacocinético, mediante simulación de Monte Carlo, analizó la posibilidad de alcanzar el valor objetivo (PAO) de cefiderocol en voluntarios sanos con distinto grado de función renal (tabla 3) (20).

Tabla 3. Análisis farmacocinético (20).

FG (ml/min/1,73m ²)	Dosis (perfusión extendida de 3h)	PAO (%)	fT>CIM (%)
≥90	2g/8h	90	≥75
30-<60	1,5g/8h	90	≥75
<30	1g/8h	90	≥75
HD	0,75g/12h	90	≥75
≥120	2g/6h	90	≥75

fT>CIM: tiempo en que la fracción libre de cefiderocol se situó por encima de una CIM ≤4 mg/L. HD: función renal terminal sometidos a hemodiálisis.

Eficacia

Hasta el momento se dispone de datos procedentes de un ensayo clínico en fase II (APEKS-cUTI) en el tratamiento de ITUc producidas por BGN y dos ensayos clínicos en fase III (CREDIBLE-CR) en el que se evaluó cefiderocol en el tratamiento de infecciones graves producidas por BGN resistentes a carbapenemes y APEKS-NP en el tratamiento de la neumonía nosocomial.

ESTUDIO APEKS-cUTI EN PACIENTES CON INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA POR BGN

Estudio fase II, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad, efectuado en 67 hospitales pertenecientes a 15 países (22).

Pacientes e intervención

El estudio incluyó pacientes ≥ 18 años ingresados en los hospitales participantes y que presentaron diagnóstico de infección urinaria complicada (ITUc) con o sin pielonefritis o pacientes con pielonefritis aguda no complicada (sin alteraciones anatómicas del tracto urinario) que requerían iniciar tratamiento intravenoso.

Se utilizaron los criterios FDA para el diagnóstico de ITUc que requieren:

- presencia de piuria y aislamiento o sospecha de microorganismo patógeno en orina o sangre
- presencia de signos y síntomas sistémicos y locales como fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), escalofríos, malestar, dolor de costado, dolor lumbar, o en el ángulo costovertebral y
- presencia de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario o en presencia de sondaje

Se estableció un límite del 30% de pacientes con pielonefritis aguda no complicada. La gravedad se estableció a criterio del investigador. Se permitió la inclusión de pacientes inmunodeprimidos, incluyendo trasplantados renales con el objetivo de aumentar el riesgo de presencia de microorganismos multirresistentes.

Se excluyeron pacientes con más de 2 uropatógenos en el urocultivo, presencia de infección fúngica o microorganismos resistentes a carbapenemes. Asimismo, se excluyeron los pacientes con $\text{ClCr} \leq 20$ mL/min al no disponerse de información sobre la dosificación en esta situación en el momento de realizar el estudio.

Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir cefiderocol o imipenem/cilastatina. Los pacientes fueron tratados con 2g de cefiderocol ó 1g de imipenem/cilastatina cada 8h y, en ambos casos, administrados en perfusión intravenosa de 1h durante 7-14 días y aplicando ajustes dosis en base a la función renal, peso o ambas variables. No se permitió la estrategia de terapia secuencial con antibióticos orales.

La variable principal de eficacia era una variable compuesta definida como la respuesta clínica y microbiológica en el test de curación (7º día \pm 2 días después del final del tratamiento).

Como variables secundarias se incluyeron la seguridad, la respuesta clínica y microbiológica precoz [4º día (+1 día)], al final del tratamiento y durante el seguimiento (14 días tras finalizar el tratamiento), y la respuesta clínica y microbiológica precoz, al final del tratamiento, en el test de curación y en el seguimiento posterior por paciente y microorganismo.

La respuesta clínica se basó en el criterio del investigador atendiendo a los signos y síntomas, considerándose respuesta como la resolución o mejoría de la ITUc respecto al momento de su inicio y la ausencia de nuevos síntomas.

La respuesta microbiológica se basó en el estudio microbiológico cuantitativo y se definió como menor de 10^4 UFC/mL. Así mismo, se valoró la seguridad mediante el seguimiento diario de los efectos adversos.

Para la evaluación de la eficacia primaria se incluyó la población ITTm con todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de los fármacos comparados en el estudio y con una cuantificación de 10^5 UFC/mL de uropatógenos gramnegativos. Las variables secundarias también se analizaron en la población ITTm.

Inicialmente se planteó como un ensayo de seguridad y la determinación de no inferioridad precisó que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) fuera mayor del - 20% pero posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la FDA, se modificó al 15%, para ser considerado como ensayo clínico pivotal. Se efectuó un análisis post-hoc con IC95% bilateral para determinar la superioridad de cefiderocol sobre imipenem/cilastatina

Resultados

Se aleatorizaron 452 pacientes de los que 371 (82%) se incluyeron en el ITTm, siendo 252 asignados al grupo de cefiderocol y 119 al de imipenem-cilastatina. Las exclusiones del estudio se produjeron mayoritariamente por ausencia de BGN o recuentos urinarios inferiores a los requeridos.

Las características basales de los pacientes estuvieron correctamente equilibradas en ambos grupos situándose cerca de la mitad de la población entre los 65 y 75 años y con diagnóstico de ITUc sin pielonefritis.

E. coli fue el microorganismo más aislado alcanzando el 60,3% en el grupo de cefiderocol y el 66,4% en el de imipenem/cilastatina, seguido de *K. pneumoniae* con un 19,0% y 21,0%, respectivamente. El porcentaje de resistencias de estos microorganismos a cefepime y levofloxacino fue similar en ambos grupos.

Los principales resultados de eficacia se exponen en la tabla 4.

La duración media del tratamiento en la población ITTm fue de 9,0 días ($\pm 2,7$) en el grupo cefiderocol frente a 9,0 días ($\pm 2,6$) en el de imipenem/cilastatina.

Las diferencias observadas en la variable primaria cumplieron los criterios de no-inferioridad preestablecidos del 15 y 20%. La variable principal (compuesta de respuesta clínica y microbiológica), se alcanzó en 183(73%) en el grupo de cefiderocol, frente a 65(55%) en el de imipenem-cilastatina. La eficacia clínica fue similar en ambos grupos, concretamente 226 (90%) pacientes frente a 104 (87%) en el grupo comparador, con una diferencia del 2,39% que no fue significativa. En cuanto a la respuesta microbiológica, fue superior en el grupo de cefiderocol, 184 (73%), frente a 67 (56%) para imipenem.

El análisis de eficacia atendiendo a los 4 patógenos más frecuentemente aislados dio resultados similares a los observados en la población ITTm. La respuesta frente a infecciones producidas por *P. aeruginosa* fue similar en ambos grupos pero inferior a la de la respuesta global del ensayo. Concretamente, 7/15 (47%) pacientes en el grupo

cefiderocol frente a 2/4 (50%) pacientes en el de imipenem-cilastatina.

La respuesta en infecciones por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido fue similar a la observada en el grupo global, 44/70 (63%) pacientes en el grupo cefiderocol frente a 17/36 (47%) en el de imipenem-cilastatina.

ESTUDIO CREDIBLE-CR EN PACIENTES CON INFECCIONES POR BGN RESISTENTES A CARBAPENEMES

El estudio CREDIBLE-CR de fase III, tuvo un diseño aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, enfocado a patógenos concretos, descriptivo, realizado en 95 hospitales de 16 países incluyendo Norteamérica, Sudamérica, Europa y Asia (23).

Pacientes e intervención:

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria (NIH), neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), neumonía asociada a cuidados sanitarios (NACS), bacteriemia o sepsis en las que el foco no fuera neumonía ni ITUc o ITUc con evidencia de aislamiento de BGN resistente a carbapenemes. El aislamiento de BGN resistentes a carbapenemes debía documentarse entre tres días antes y dos días después de la aleatorización.

Los criterios de exclusión fueron limitados e incluían la administración de antibióticos potencialmente efectivos para la infección por BGN resistente a carbapenemes desde 72h antes de la aleatorización con una duración mayor a 24h para ITUc o mayor de 36h para el resto de infecciones, precisar más de tres antibióticos activos como MAD en el momento de la aleatorización, pacientes con fibrosis quística, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) >30 o presencia de shock séptico refractario, coinfección por aspergillus o mucorales, infecciones del SNC u otro tipo de infecciones que pudiesen requerir más de 3 semanas de tratamiento (osteomielitis, endocarditis...) o pacientes con neutropenia profunda. El recibir tratamientos antibióticos por vía inhalada también se consideró como criterio de exclusión.

El estudio comparó cefiderocol en dosis de 2g/8h administrados en perfusión extendida de 3h frente a la mejor alternativa disponible (MAD) con un máximo de 3 antibióticos que tenía que ser definida a priori, previamente a la aleatorización, y de una manera individualizada por el investigador local. En pacientes con aclaramiento de creatinina > 120 ml/min la dosis de cefiderocol fue de 2 g/6h. En el grupo de cefiderocol los pacientes con neumonía, bacteriemia o sepsis podían recibir antibioterapia concomitante siempre que no se tratara de una polimixina, cefalosporina o carbapenem.

Tras la intervención de la EMA y por consideraciones de viabilidad se requirió la inclusión de 100 pacientes con

cefiderocol y 50 con MAD aplicando un ratio de randomización de 2:1.

Variables

La variable principal en pacientes con neumonía, bacteriemia o sepsis fue la proporción de pacientes que alcanzó la curación clínica en el test de curación, considerado 7 días desde el final del tratamiento \pm 2 días. En pacientes con ITUc fue la erradicación microbiológica en ese mismo momento. La erradicación microbiológica fue definida como la reducción de uropatógenos desde 10^5 UFC/mL al inicio del tratamiento hasta menos de 10^3 UFC/mL.

Como variable secundaria se consideró la proporción de pacientes con ITUc que alcanzó la curación clínica.

Las variables secundarias incluyeron valoraciones clínicas y microbiológicas al final del tratamiento, en el test de curación y en las visitas de seguimiento, incluyendo variaciones en la puntuación SOFA Sequential Organ Failure Assessment para todas las indicaciones y el CPIS Clinical Pulmonary Infection Score en las neumonías. También se evaluó la mortalidad a los 14 y 28 días después del diagnóstico de la infección,

El estudio fue diseñado como descriptivo sin prueba de hipótesis. No se incluyó un análisis inferencial para ninguna de las variables y el análisis fue descriptivo.

El análisis primario se efectuó en la población ITT microbiológica con aislados de BGN resistentes a carbapenemes (CR-MICRO-ITT) que recibió al menos una dosis del antibiótico objeto de estudio y que se muestra en la tabla 5.

Resultados:

Se aleatorizaron 152 pacientes, a los que 101 les fue asignado cefiderocol y a 51 la MAD. 45% de los pacientes tenían neumonía, 31% sepsis o bacteriemia y el 24% ITUc. La proporción de pacientes mayores de 65 años, con fallo renal moderado o grave y de pacientes ingresados en UCI fue mayor entre los que recibieron cefiderocol. *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron los BGN más frecuentemente aislados en ambos grupos de tratamiento, identificándose 4 cepas con CIM a cefiderocol $>$ 4 mg/mL y 6 con CIM de 4 mg/mL. El 83% de los pacientes en el grupo de cefiderocol lo recibieron en monoterapia frente al 29% del grupo de MAD.

Datos procedentes de la EMA (24) mostraron que la población evaluable CR-MICRO-ITT tratada con cefiderocol disminuyó desde 86 (85,1%) hasta 57 (56,4%) y desde 44 (86,3%) hasta 23 (45,1%) en el grupo comparador cuando se excluyeron los casos considerados como violaciones del protocolo, fundamentalmente por la inclusión de BGN no adecuados a los criterios establecidos y otros motivos de exclusión.

La proporción de pacientes que alcanzaron la curación clínica en la visita de prueba de curación fue del 53% entre

los pacientes que recibieron cefiderocol y del 50% entre los que recibieron MAD. En el caso de las infecciones por Enterobacterales la proporción de curación clínica fue del 66% con cefiderocol frente al 45% de la MAD y en el de infecciones por BGN no fermentadores del 45% y del 52%, respectivamente. En los pacientes con infecciones producidas por BGN productores de metalobetalactamasas la proporción de pacientes que alcanzaron curación clínica y microbiológica fue más alta entre los que recibieron cefiderocol (75% vs 29%).

La mortalidad al final del estudio fue más alta en los pacientes con cefiderocol (33%) que en los pacientes con MAD (18%). Se observaron mortalidades a 14 y 28 días más altas en el brazo de cefiderocol en pacientes con neumonía (25% y 33% frente a 11 y 16%) y en pacientes con bacteriemia (22% y 30% frente a 7% y 21%) pero no en pacientes con ITUc. La mortalidad en pacientes con infecciones por *A. baumannii* que recibieron cefiderocol fue del 50% frente al 18% de la mortalidad de los que recibieron MAD. Algo parecido pero de forma menos marcada ocurrió con los pacientes infectados por *P. aeruginosa* (35% vs 17%) pero no por *K. pneumoniae* (25% vs 24%).

Las curvas Kaplan-Meier a los 28 días tras el fin de tratamiento, mostraron una mortalidad similar en ambos grupos, 21/101 (21%) frente a 9/49 (18%) en el grupo comparador (tabla 6). Sin embargo, en un análisis para averiguar posibles diferencias en el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por cualquier causa se observó que de los pacientes asignados inicialmente al grupo de tratamiento con cefiderocol, 4/101 (4%) fallecieron hasta el día 3 en el grupo tratado con cefiderocol frente a ninguno en el grupo MAD. Adicionalmente, desde el día 29 hasta la visita final del estudio, 9/101 (9%) pacientes fallecieron en el grupo cefiderocol frente a ninguno en el grupo comparador.

La mortalidad estuvo descompensada en todos los puntos establecidos en el estudio. Un análisis post-hoc mostró una mortalidad por cualquier causa 6,6% mayor en el grupo tratado con cefiderocol en el día 14 (IC95%: -5,4%-18,5%), 6,4% mayor en el día 28 (IC95%: -7,3-20,1), 15,3% mayor (-28,6) en la visita final del estudio y un 13,3% mayor (-1,3-27,8) en el día 49 en comparación con el grupo que recibió la MAD.

Un total de 101 pacientes en la rama de cefiderocol y 49 en la de mejor tratamiento disponible fueron sometidos al estudio de seguridad. La población estuvo, en general, bien balanceada con 43 (43%) pacientes con eventos adversos graves en el grupo cefiderocol frente a 22 (45%) en el de MAD con una mortalidad por eventos adversos de 34 (34%) pacientes en el grupo cefiderocol frente a 9 (18%) en el comparador. Las muertes no se consideraron relacionadas con el grupo cefiderocol mientras que en un 1 caso fue relacionada con la rama comparadora en un paciente que recibió la combinación fosfomicina más colistina. Se interrumpieron 3 (3%) tratamientos en el

grupo cefiderocol por efectos adversos frente a 2 (4%) en el de MAD.

Las diferencias en mortalidad se observaron principalmente en infecciones por *Acinetobacter spp.* concretamente 21/42 (50%) en el grupo cefiderocol frente a 3/17 (18%) en el que recibió la MAD. También se observó mayor mortalidad en el grupo de cefiderocol en pacientes con NAH, bacteriemia o sepsis.

ESTUDIO APEKS-NP EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL POR MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS

Estudio de fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego, de grupos paralelos, en 76 hospitales de 17 países de Asia, Europa y USA (25).

Pacientes

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años ingresados en el hospital con neumonía bacteriana aguda, según criterios FDA:

- neumonía intrahospitalaria (NIH)
- neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)
- neumonía asociada a cuidados sanitarios (NACS).

La inclusión en el estudio estuvo supeditada a la sospecha de infección respiratoria de vías bajas por BGN en base al resultado del Gram o del resultado del estudio microbiológico de las secreciones en las 72h previas a la aleatorización, o a la presencia de ambos criterios.

La sospecha de BGN se basó en el uso de antibióticos previos o la evidencia epidemiológica local de brotes por BGN y aquellos en los que no hubo respuesta al antibiótico empírico tras dos días de tratamiento de neumonía por BGN.

Los criterios de exclusión incluyeron neumonía extrahospitalaria, atípica o viral, neumonitis química o neumonía causada por BGN resistentes en el momento de la aleatorización, pacientes con aislamiento de BGN resistentes a carbapenemes después de la aleatorización, APACHE II > 35 , shock séptico refractario, infección fúngica concomitante, fibrosis quística, bronquiectasias e infección concomitante del SNC.

Intervención y control

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir cefiderocol o meropenem. Se efectuó una previsión de pacientes ventilados del 50%.

Los pacientes recibieron cefiderocol 2g/8h frente a meropenem 2g/8h administrados en perfusión extendida de 3h durante 7-14 días. Se permitió prolongar el tratamiento hasta 21 días a criterio del investigador. Se efectuó una modificación del protocolo consistente en un aumento en la dosis de cefiderocol hasta 2g/6h en pacientes con FG ≥ 120 mL/min. Adicionalmente, los pacientes recibieron tratamiento con linezolid 600 mg/12h durante 5 días para la cobertura de microorganismos grampositivos en el grupo cefiderocol y SARM en ambos grupos.

No se permitió la combinación con otros antibióticos o su administración por vía inhalada hasta después de la valoración en el test de curación.

La terapia de rescate, prescrita en pacientes con fallo terapéutico, fue registrada hasta la finalización del estudio.

Variables

La variable principal de eficacia incluyó la mortalidad por cualquier causa a los 14 días en la población ITTm. Esta población incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron, al menos, 1 dosis de fármaco del estudio, excluyendo aquellos en los que tuvieron una infección monomicrobiana por un microorganismo grampositivo. El análisis de sensibilidad de la mortalidad por cualquier causa a los 14 días se efectuó en la población evaluable microbiológicamente por protocolo (ME-PP), la cual incluyó la población ITTm exenta de violaciones mayores del protocolo y con diagnóstico confirmado de infección por BGN.

Se efectuó un análisis de las diferencias relacionadas con la mortalidad para grupos predefinidos:

- diagnóstico clínico
- género
- raza
- edad
- región geográfica
- características basales (APACHE II, CPIS, bacteriemia concomitante, función renal, fallo del tratamiento empírico, estancia en UCI en el momento de la aleatorización, ventilación en ese mismo momento y los 5 BGN más comunes en el periodo basal.

Como variable secundaria se incluyó la superioridad de cefiderocol sobre meropenem en términos de mortalidad por cualquier causa en el día 14.

Otras variables secundarias incluyeron la respuesta clínica y microbiológica en el test de curación (7 ± 2 días después del final del tratamiento). También se analizó esta respuesta precoz (entre los días 3 y 4 de tratamiento), al final del tratamiento y en la visita de seguimiento (14 ± 3 días) después del final del tratamiento, al final del mismo. Asimismo, se analizó, de la misma forma, la mortalidad a los 28 días, tanto global como en los subgrupos descritos previamente para la primera variable de eficacia.

También se analizaron los resultados atendiendo al microorganismo aislado.

Se efectuó un análisis post-hoc por subgrupos de la mortalidad y los resultados clínicos y microbiológicos en base a la ausencia de sensibilidad bacteriana a meropenem según dos criterios:

- CLSI que incluye puntos de corte especie-dependientes
- EUCAST (sensibilidad si cepa con CIM ≤ 8 mg/L para dosis altas de meropenem administradas en perfusión extendida y que son especie-independientes).

Se evaluó la seguridad de los fármacos estudiados desde el momento del consentimiento informado hasta el final del estudio. La seguridad se estudió en la población de seguridad definida como la que incluyó los pacientes asignados que recibieron al menos una dosis de los fármacos de estudio y que fueron sometidos a un seguimiento específico de esta variable para el tratamiento administrado.

El estudio se diseñó bajo la hipótesis de que cefiderocol no es inferior a meropenem en cuanto a mortalidad por cualquier causa a día 14, basado en un margen del 12,5% para no inferioridad, según criterios FDA.

Se aleatorizaron 300 pacientes de los que fueron evaluados como población ITTm 292 (97,33%). Las exclusiones se efectuaron esencialmente por presencia de neumonía por microorganismos grampositivos. Finalmente se asignaron 145 pacientes al grupo cefiderocol y 147 al de meropenem.

La población estuvo correctamente balanceada entre ambos grupos en cuanto a edad, área de procedencia, incluyendo el diagnóstico de NIH, NAVM y NACS, ventilación en el momento de la aleatorización, CICr y patologías de base.

La distribución de aislados de BGN en la población global fue similar, predominando *K. pneumoniae* (33% y 30% en el grupo cefiderocol y meropenem, respectivamente), seguido de *P. aeruginosa* (17% frente a 16%), y *A. baumannii* (16% en ambos grupos).

En la población ITTm se observaron BGN productores de BLEE en un 31% y 29%, en el grupo cefiderocol y meropenem, respectivamente.

En cuanto a cepas productoras de carbapenemasas, estas se identificaron en el 19% de los pacientes con cefiderocol y en el 14% de los que recibieron meropenem. Por microorganismos, producían carbapenemasas un 13% de Enterobacteriales en el grupo cefiderocol frente a un 4% en el de meropenem, con un 8% de aislados de *P. aeruginosa* en ambos grupos y un 70% frente a un 63% de cepas de *A. baumannii*.

Los principales resultados de eficacia se exponen en la tabla 7.

La media de duración del tratamiento antibiótico fue similar en ambos grupos, 10,4 (DS: 4,1) en el grupo cefiderocol frente a 10,1 (DS: 4,0) en el de meropenem.

La variable primaria sobre mortalidad a los 14 días en la población ITTm fue del 12,4% en el grupo cefiderocol (18/145) y del 11,6% en el de meropenem (17/146). Resultado ajustado por diferencia de tratamiento del 0,8% (IC95%: -6 a 8,2; $p=0,002$ para la hipótesis de no inferioridad). El análisis estadístico para superioridad no pudo evaluarse de acuerdo con los resultados en la estrategia especificada en el protocolo.

La mortalidad a los 28 días fue similar entre los grupos de estudio, 30/143 (21,0%) en pacientes tratados con cefiderocol frente a 30/146 (20,5%) en los que recibieron

meropenem. Resultado ajustado por diferencia de tratamiento del 0,5% (IC95%: -8,7 a 9,8).

El análisis por subgrupos en la población ITTm no mostró diferencias entre cefiderocol y meropenem, excepto para los pacientes con NACS en los que observó un mayor número de fallecimientos en el grupo cefiderocol que en el de meropenem (9 frente a 2).

La mortalidad por cualquier causa a los 28 días fue similar entre los grupos en pacientes con APACHE y SOFA elevados (≥ 20 o ≥ 7 , respectivamente), con tratamiento antibiótico empírico previo o estancia en UCI en el momento de la aleatorización. En la visita de final de estudio, 38/142 (27%) pacientes en el grupo cefiderocol y 34/147 (23%) en el de meropenem, fallecieron. En el análisis por subgrupos, los pacientes con NACS mostraron los mejores resultados para ambos grupos de estudio.

Un total de 10/145 (7%) pacientes tratados con cefiderocol y 13/147 (9%) con meropenem recibió tratamiento de rescate.

La curación clínica y erradicación microbiológica fue generalmente similar en ambos grupos para la mayoría de aislados en el periodo basal.

En 56 pacientes se observaron aislados con CIM de meropenem superior a 8 mg/L (30 grupo cefiderocol frente a 26 en el de meropenem). La mortalidad por cualquier causa a los 14 ó 28 días en el subgrupo de pacientes con aislados con CIM de meropenem superior a 8 mg/L fue similar en ambos brazos y superior a la observada para aislados con CIM de meropenem ≤ 8 mg/L (26). Los resultados de mortalidad a los 14 y 28 días en pacientes con infecciones en las que se aislaron cepas productoras de BLEE fueron similares.

En el test de curación correspondiente al subgrupo de pacientes con aislados con CIM de meropenem mayor de 8 mg/L la curación clínica fue del 57% en el grupo cefiderocol frente al 58% en el de meropenem.

A dos pacientes con aislados de microorganismos resistentes a meropenem les fue interrumpido el tratamiento por ausencia de respuesta.

En los 16 pacientes con *Acinetobacter spp* que presentaban una CIM superior a 64 mg/L para meropenem, la mortalidad a día 14 fue de 0/5 (0%) en el grupo cefiderocol y 5/11 (46%) en el de meropenem, mientras que a día 28 fue de 1/5 (20%) en el grupo cefiderocol frente a 7/11 (64%) en el de meropenem.

La mortalidad a los 14 días en pacientes con neumonía por *A. baumannii* fue de 5/26 (19%) en el grupo cefiderocol y 6/27 (22%) en el de meropenem, con una diferencia de -3,0% (IC95% -24,8 a 18,8).

La mortalidad por cualquier causa a los 14 ó 28 días fue similar en el subgrupo de pacientes con aislados con CIM de meropenem superior a 8 mg/L.

Los resultados de mortalidad a los 14 y 28 días en pacientes con infecciones en las que se aislaron cepas productoras de BLEE fueron similares.

Durante el tratamiento se observó un aumento de 4 veces en el valor de la CIM en 6 pacientes del grupo cefiderocol, concretamente 3 para *K. pneumoniae*, 2 para *E. aerogenes* y 1 con *E. cloacae* más *S. marcescens*. A pesar del aumento de la CIM, el valor no superó 1 mg/L, excepto en un paciente con *E. cloacae* en el que alcanzó 4 mg/L. En 5 pacientes del grupo meropenem se observaron aumentos en la CIM, como mínimo de 4 veces, incluyendo 3 para *K. pneumoniae*, 3 para *P. aeruginosa* y 1 para *C. freundii*. No se observaron fallecimientos a día 14 en estos pacientes.

La seguridad se evaluó en un total de 298 pacientes, 148 en el grupo cefiderocol y 150 en el de meropenem. La necesidad de interrupción del tratamiento fue similar en ambos grupos, con 12 (8%) pacientes en el grupo cefiderocol frente a 14 (9%) en el de meropenem.

Globalmente se observaron 130 (88%) eventos adversos en el grupo cefiderocol frente a 129 (86%) en el de meropenem. En general, los eventos adversos estuvieron balanceados entre ambos grupos. Los dos más comunes fueron ITU 23/148 (16%) en el grupo cefiderocol frente a 16/150 (11%) en el de meropenem e hipocalemia en 16/148 (11%) frente a 23/150 (15%) para ambos grupos, respectivamente.

A nivel gastrointestinal, se observó diarrea en 13/148 (9%) en el grupo cefiderocol frente a 13/150 (9%) en el de meropenem y estreñimiento en 7/148 (5%) frente a 6/150 (4%) en ambos grupos, respectivamente.

Un total de 54/148 (36%) frente a 45/150 (30%) presentó eventos adversos de gravedad, en los grupos cefiderocol y meropenem, respectivamente.

Un total de 4/148 (0,02) pacientes en el grupo cefiderocol frente a 4/150 (0,02) pacientes en el de meropenem desarrolló diarrea por *C. difficile* o colitis.

Seguridad

Desde el punto de vista global, la seguridad fue analizada en un total de 549 pacientes tratados con cefiderocol frente a 148, 49 y 150 tratados con imipenem, MAD y meropenem, respectivamente, incluidos en los estudios APEKS-cUTI, CREDIBLE-CR y APEKS-NP.

Respecto a la duración del tratamiento, en el estudio APEKS-cUTI, los pacientes recibieron 9,6 (DS: 2,5) días de tratamiento en el grupo cefiderocol frente a 9,7 (DS: 2,5) en el grupo imipenem. En el estudio CREDIBLE, en los pacientes con NAVM, NIH, NACS la duración del tratamiento con cefiderocol fue de 11,4 (DS: 5,3) días frente a 12,6 (DS: 4,4) días en el de MAD, mientras que en pacientes con ITUc fue de 11,9 (DS: 7,1) con cefiderocol frente a 7,4 (DS: 2,2) en el de MAD. En el estudio APEKS-

NP, la duración con cefiderocol fue de 10,0 (rango: 2-22) frente a 8,5 (rango: 1-22) en el grupo meropenem.

En el estudio APEKS-cUTI, 122/300 (40,7%) pacientes desarrollaron algún evento adverso en el grupo cefiderocol frente a 76/148 (51,4%) en el grupo imipenem. En el estudio CREDIBLE se observaron eventos adversos en 92/101 (91,1%) pacientes en el grupo cefiderocol frente a 47/49 (95,9%) en el grupo tratado con la MAD. Finalmente, en el estudio APEKS-NP, 130/148 (87,8%) pacientes desarrollaron algún evento adverso frente a 129/150 (86,0%) en el grupo tratado con meropenem.

La mortalidad relacionada con eventos adversos en el estudio APEKS-cUTI fue de 1 paciente por parada cardíaca en el grupo cefiderocol, no relacionada con el fármaco, frente a 0 casos en el grupo imipenem. La mortalidad en pacientes con eventos adversos fue especialmente importante en los dos estudios restantes. En el CREDIBLE, se observaron 34/101 (33,7%) muertes en el grupo cefiderocol frente a 9/49 (18,4%) en el grupo tratado con la MAD. En el estudio APEKS-NP, 39/148 (26,4%) pacientes con eventos adversos fallecieron frente a 35/150 (23,3%) en el grupo meropenem.

La interrupción del tratamiento por efectos adversos en el estudio APEKS-cUTI fue de 5/300 (1,7%) en el grupo cefiderocol frente a 3/148 (2,0%) en el de imipenem. Los del grupo cefiderocol incluyeron infección por *C. difficile*, hipersensibilidad, aumento de los enzimas hepáticos y diarrea. En el estudio CREDIBLE se interrumpieron 10/101 (9,9%) tratamientos con cefiderocol frente a 3/49 (6,1%) en el de MAD, mientras que en el APEKS-NP se interrumpieron 12/148 (8,1%) en el grupo cefiderocol frente a 14/150 (9,3%) en el de meropenem.

Cuando se analizaron las interrupciones imputables al antibiótico estudiado, en el estudio APEKS-cUTI se observaron 3/300 (1,0%) en el grupo cefiderocol frente a 0/148 (0%) en el de imipenem. Estas interrupciones en el estudio CREDIBLE fueron 3/101 (3,0%) en el grupo cefiderocol frente a 2/49 (4,1%) en el de MAD, mientras que en el APEKS-NP se observaron 2/148 (1,4%) en el grupo cefiderocol frente a 2/150 (1,3%) en el de meropenem.

Los efectos adversos más frecuentes difieren entre el estudio CREDIBLE y los APEKS. Respecto a cefiderocol, el evento adverso más frecuente en el estudio CREDIBLE fue diarrea, con un 18,8% seguido de pirexia con un 13,9% y vómitos en el 12,9%. En los estudios APEKS la diarrea fue, de nuevo, el más frecuente pero con un 4,3% al igual que la hipertensión, seguidos de estreñimiento con un 3,3%.

Valoración del beneficio clínico

Debido a su novedoso mecanismo de acción y a los distintos estudios efectuados *in vitro*, cefiderocol presenta *a priori* como una alternativa potencial para el tratamiento de

infecciones causadas por microorganismos gram negativos susceptibles en ITU incluida pielonefritis y neumonía hospitalaria, incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Dos de los ensayos clínicos pivotaes, APEKS-cUTI y APEKS-NP en los que cefiderocol se comparaba a imipenem y meropenem, respectivamente, se plantearon como ensayos de no inferioridad y no dieron respuesta sobre si cefiderocol puede considerarse como una alternativa en el tratamiento de infecciones por BGN multirresistentes cuando las opciones disponibles son muy limitadas.

El estudio CREDIBLE-CR, más ambicioso en cuanto a los criterios de inclusión de infecciones por BGN resistentes a carbapenemes, se realizó con una muestra de tamaño muy limitado, mediante una estadística descriptiva y sin una hipótesis inferencial.

En ese ensayo se observó una mortalidad numéricamente más elevada en los pacientes del grupo de cefiderocol. Esta diferencia de mortalidad se centró fundamentalmente en las infecciones causadas por *A. baumannii*. No se puede saber con la suficiente certeza si estas diferencias son debidas al azar (la mortalidad en el grupo de la MAD es significativamente baja) o a una menor eficacia de cefiderocol, limitada o no a *A. baumannii* pero, las diferencias observadas junto con el hecho de que un análisis post-hoc las observara en los distintos momentos de evaluación planteados en el estudio, llevó a la emisión de cuestiones relativas a la seguridad del tratamiento recogidas por la EMA y la FDA. Aún en el caso de que la disminución de eficacia se limitara a *A. baumannii*, la mortalidad en infecciones causadas por otros BGN resistentes a carbapenemes fue en todo caso similar a la de otros regímenes actualmente disponibles.

Con la evidencia disponible hasta el momento, cefiderocol no debería utilizarse en el tratamiento de infecciones para las que existen alternativas terapéuticas consolidadas y debería quedar reservado, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, para el tratamiento dirigido de infecciones producidas por microorganismos gramnegativos en los que no se dispusiera de otras alternativas terapéuticas, bien por resistencia o por intolerancia. Los patógenos en los que, a priori, cefiderocol tiene más probabilidad de aportar valor específico son los Enterobacterales y, en menor medida, *P. aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas (MBL), si bien es fundamental individualizar la selección en función del antibiograma. Con la evidencia disponible cefiderocol no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*, y sobre todo, en monoterapia. Esta prescripción debería estar supervisada por el equipo PROA del hospital y supervisada por un especialista en enfermedades infecciosas. Probablemente, la no disponibilidad de cefiderocol tendría un impacto despreciable en los hospitales españoles.

DISCUSIÓN

Cefiderocol es una cefalosporina siderófora con un grupo catecol en posición 3 que promueve la formación de quelatos con cationes como el hierro férrico facilitando el transporte del antibiótico a través de la membrana de los BGN utilizando el sistema de transporte del hierro (27).

Este antibiótico presenta una actividad intrínseca frente a una gran variedad de beta-lactamasas, concretamente carbapenemasas de Ambler de clase A, C y D, siendo la primera molécula activa frente a beta-lactamasas de clase B. Por ello, podría ser de utilidad en infecciones por BGN multirresistentes, incluyendo Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia* con un perfil de seguridad similar a la mayoría de cefalosporinas (13).

Los estudios farmacocinéticos han tenido en cuenta la condición de hiperfiltración renal y, de esta forma, se ha propuesto una dosis distinta para aquellos pacientes con $Cl_{Cr} \geq 120$ mL/min, concretamente de 2g/6h (28).

Las experiencias PK/PD han mostrado la obtención de un PAO del 90% o superior. Sin embargo, falta confirmar estos hallazgos en la práctica clínica rutinaria.

La solicitud de comercialización se basa en la experiencia de 3 ensayos clínicos pivotaes, APEKS-cUTI (ITUc/pielonefritis), CREDIBLE (diferentes tipos de infecciones por BGN resistentes a carbapenemes y APEKS-NP (neumonías intrahospitalarias o asociadas a asistencia sanitaria). El solicitante de comercialización ha investigado un nuevo antibiótico con el objetivo de conseguir una alternativa en el tratamiento de infecciones por BGN multirresistentes en las que se disponga de opciones muy limitadas.

El estudio APEKS-cUTI se llevó a cabo en una población atípica con ITUC y de los resultados no puede establecerse la actividad de cefiderocol frente a BGN resistentes a carbapenemes. En el estudio CREDIBLE-CR, CR no había una hipótesis predefinida y el análisis fue meramente descriptivo.

Los resultados esperanzadores procedentes de los estudios *in vitro* no se han visto confirmados por los observados en estos ensayos clínicos. De hecho, los índices PK/PD observados tras la aplicación de datos procedentes de estudios *in vitro* no pudieron confirmarse con las dosis recomendadas en estas experiencias en el marco de ensayos clínicos.

Adicionalmente, los resultados del estudio CREDIBLE-CR originaron cuestiones relativas a la seguridad del tratamiento por parte de las agencias reguladoras al haberse observado una mayor mortalidad en los distintos momentos de evaluación planteados en el estudio (23,29).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que 4/101 (4%) fallecieron hasta el día 3 en el grupo tratado con cefiderocol frente a ninguno en el grupo MAD y, desde el día 29 hasta la visita final del estudio, 9/101 (9%) pacientes

fallecieron en el grupo cefiderocol frente a ninguno en el grupo comparador. Si se analiza el periodo entre el día 4 y el día 28, la tasa fue del 21% en el grupo de cefiderocol y 18% en el grupo comparador. Hay que tener en cuenta además que más del 80% de los pacientes del brazo de cefiderocol lo recibieron en monoterapia, mientras en el de MAD, el 71% fue tratado con terapia combinada.

La FDA encomendó el análisis de la mortalidad a un comité independiente que no conocía el tratamiento asignado a cada paciente fallecido. Este grupo estableció que en el grupo de cefiderocol había más muertes relacionadas con la infección (15,8% vs 8,2%), pero también observaron una descompensación en la mortalidad atribuible a enfermedades de base de los pacientes (9,9% en brazo de cefiderocol vs 4,1% en el de MAD) (30).

Por otra parte, recientemente se ha planteado la hipótesis de que los resultados de mortalidad en este ensayo podrían justificarse en parte por un problema de heteroresistencia. La CIM de algunos aislamientos, aumentaban durante el tratamiento con cefiderocol. En 8 de los casos de muerte, hubo un aumento de 4 veces la CIM. En un estudio realizado en Georgia (EEUU), cuando utilizaban el método de difusión en disco, la sensibilidad de cefiderocol frente a microorganismos resistentes a carbapenemes era consistente con los datos de CREDIBLE y SIDERO, sin embargo en un análisis población de sensibilidad encontraron tasas elevadas de heteroresistencia, especialmente en aislamientos de *Acinetobacter* (31).

El estudio APEKS-NP fue solicitado como respuesta a los resultados observados en el estudio CREDIBLE-CR. Los resultados de este estudio podrían justificarse por la baja penetración del antibiótico en el líquido de revestimiento intersticial observado en voluntarios sanos (32). La penetración en macrófagos alveolares fue mucho menor. Se está a la espera de los resultados de un ensayo clínico sobre concentraciones pulmonares de cefiderocol en pacientes hospitalizados con neumonía (33).

Los ensayos clínicos pivotaes que se han efectuado con esta molécula presentan una serie de limitaciones importantes, principalmente cuando se trata de evaluar su potencial actividad en el tratamiento de infecciones por BGN multiresistentes.

Así, en el estudio APEKS-cUTI se excluyeron los pacientes que presentaron ITUc producidas por BGN resistentes a carbapenemes. Esta estrategia se justificó porque se eligió a imipenem como tratamiento comparador.

Las limitaciones del estudio CREDIBLE-CR son muy importantes. Entre las razones por las que no hubo un análisis inferencial y el análisis fuera meramente descriptivo, están: el diseño abierto (por la dificultad de enmascarar las combinaciones utilizadas en el grupo de MAD), el tamaño muestral basado simplemente en la capacidad de reclutamiento y la falta de una hipótesis predefinida cuanto a una población muy heterogénea

Esta situación limitó los posibles factores de estratificación para la aleatorización descompensando las ramas del estudio para efectuar un correcto análisis de la mortalidad por cualquier causa. Un estudio, como el CREDIBLE-CR, en el que se incluyeron infecciones por microorganismos frente a los que se disponía de pocas alternativas debería haber contemplado situaciones frecuentes en estos pacientes para la aleatorización, como la presencia de sepsis o shock séptico y evitar utilizar únicamente una puntuación como el APACHE II como factor de estratificación. Tal como se ha comentado previamente, un análisis post-hoc mostró una mayor mortalidad en el grupo cefiderocol, situación que originó la emisión de cuestiones relativas a la seguridad del tratamiento recogidas por la EMA y la FDA (23,28).

Una limitación del estudio APEKS-NP es el no establecimiento obligatorio de lavado broncoalveolar para efectuar el diagnóstico de neumonía y para obtener una mayor rentabilidad en la identificación de los microorganismos implicados en esta infección. Asimismo la información sobre la variable microbiológica pudo verse afectada por la pérdida de datos o la administración adicional de antibióticos previa al test de curación. Adicionalmente, los resultados no alcanzaron suficiente relevancia como para extraer conclusiones de la comparación de los tratamientos.

CONCLUSIÓN

Cefiderocol administrado en dosis de 2g/8h en perfusión de 1h ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la ITUc, en base a criterios de no inferioridad, frente al tratamiento con 1g/8h de imipenem-cilastatina.

Cefiderocol administrado en dosis de 2g/8h en el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria o la NACS ha cumplido criterios de no inferioridad frente a meropenem 2g/8h, ambos administrados en perfusión extendida de 3h.

Los estudios farmacocinéticos han tenido en cuenta la condición de hiperfiltración renal y, de esta forma, se ha propuesto una dosis distinta para aquellos pacientes con $ClCr \geq 120$ mL/min, concretamente de 2g/6h.

Los resultados obtenidos con este antibiótico en diversas infecciones producidas por microorganismos frente a los que se disponía de un limitado número de alternativas no permiten conocer con suficiente certeza su eficacia en estas situaciones.

Globalmente, los estudios con cefiderocol no fueron diseñados para establecer su eficacia en el tratamiento de infecciones por BGN resistentes a carbapenemes. Las infecciones por estos microorganismos no fueron estudiadas explícitamente en el estudio en ITUc en el que se comparó frente a imipenem-cilastatina. En el estudio CREDIBLE-CR, el tamaño de la muestra fue excesivamente pequeño para extraer conclusiones y, además, se observó una mayor mortalidad en el grupo

tratado con cefiderocol en infecciones producidas por *Acinetobacter* y BGN no fermentadores. La diferencia en mortalidad en ambos grupos no ha podido ser debidamente explicada hasta el momento, aunque se han tratado de justificar parcialmente por la descompensación entre ambos grupos y algunos autores plantean también un problema de heteroresistencia. De entre todos los BGN resistentes a carbapenemes, son los Enterobacterales productores de MBL donde cefiderocol parece aportar un mayor valor. Es probable que también sea así en el caso de *P. aeruginosa* productora de MBL.

Este hallazgo de mortalidad debe ser convenientemente informado a los prescriptores para que efectúen un seguimiento sobre el comportamiento de esta molécula frente a estos microorganismos.

Por todo lo anterior, la capacidad de cefiderocol para cubrir una necesidad no cubierta en el tratamiento de BGN-MR resistentes a carbapenemes está fundamentada en datos de pK/pD y no en datos de eficacia clínica.

Asimismo, debe efectuarse un estrecho seguimiento sobre la evolución de las resistencias tras la introducción de cefiderocol en el mercado, principalmente por los resultados observados que han mostrado riesgo de resistencia cruzada con otras moléculas como ceftazidima-avibactam y una disminución de su actividad cuando aumenta el tamaño del inóculo.

Los datos de seguridad de cefiderocol son aceptables y similares a los observados en los comparadores utilizados. Según la experiencia disponible con este antibiótico es recomendable que su prescripción sea supervisada por un equipo PROA. Debería evitarse su indicación cuando no se disponga de la información facilitada por un microbiólogo respecto a la actividad de cefiderocol frente al microorganismo aislado, siempre con la supervisión de un especialista en enfermedades infecciosas y siempre que no se disponga de otras alternativas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **FETCROJA**[®] (cefiderocol) indicado en el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas, restringiendo la financiación para el tratamiento dirigido de infecciones producidas por microorganismos gramnegativos en los que no se disponga de otras alternativas terapéuticas, bien por resistencia o por intolerancia. Los patógenos en los que, a priori, cefiderocol tiene más probabilidad de aportar valor específico son los Enterobacterales y, en menor medida, *P. aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas (MBL), si bien es fundamental individualizar la selección en función del antibiograma. Con la evidencia disponible*

*cefiderocol no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*, y, sobre todo, en monoterapia para el tratamiento de infecciones debidas a gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas. Esta prescripción debería estar supervisada por el equipo PROA (Programas de optimización de uso-de los antibióticos) del hospital.*

REFERENCIAS

1. European Centre for Diseases Control and Prevention. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf>. Acceso mayo 2021.
2. Cassini A, Díaz Högberg L, Plachouras D. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.
3. Registro Hospitalario de Pacientes Afectados por las Resistencias Bacterianas, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Disponible en: https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro_de_Pacientes_BMR.pdf. Acceso mayo 2021.
4. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:153-63.
5. Mensa J, Barberán J, Soriano A, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018;31:78-100. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00031-19.
6. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Acceso mayo 2021.
7. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(8): e00883-17.
8. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018; 66(2): 163-71.

9. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2018; 7(4): 439-55.
10. Ficha Técnica de Feteroja, 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión.. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201434/FT_1201434.pdf.
11. Bonomo RA. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens. *Clin Infect Dis* 2019;69:S519-20.
12. Kazmierczak K, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:177-84.
13. Ito A, Sato T, Ota M, et al. In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01454-17.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for anti-microbial susceptibility testing, 30th informational supplement. CLSI supplement M100–Ed. 30. Wayne, PA: CLSI; 2020.
15. EUCAST. Breakpoints for cefiderocol from EUCAST. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Addenda/Cefiderocol_addendum_20200501.pdf. Acceso mayo 2021.
16. Sinner P, Patel R. Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing considerations: the Achilles heel of the Trojan horse. *J Clin Microbiol* 2020;59:e00951.
17. Hobson CA, Cointe A, Jacquier H, et al. Cross resistance to cefiderocol and ceftazidime-avibactam in KPC beta-lactamase mutants and inoculum effect. *Clin Microbiol Infect* 2021;S1198-743X(21)00199-3.
18. Saisho Y, Katsube T, White S, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin for Gram-negative bacteria, in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02163-17.
19. Katsube T, Echols R, Arjona Ferreira JC, et al. Cefiderocol, a siderophore cephalosporin for Gram-negative bacterial infections: pharmacokinetics and safety in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2017;57:584–91.
20. Katsube T, Wajima T, Ishibashi T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, for dose adjustment based on renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01381-16.
21. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, et al. Population pharmacokinetic analysis of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, in healthy subjects, subjects with various degrees of renal function, and patients with complicated urinary tract infection or acute uncomplicated pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01391-17.
22. 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;18:1319-28.
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;21:226-40.
24. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report Feteroja. Procedure No. EMEA/H/C/004829/0000 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/feteroja-epar-public-assessment-report_en.pdf. Acceso mayo 2021.
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;21:213-25.
26. Wunderink, et al. “For patients with Gram-negative pathogens with meropenem MIC values greater than 8 μ g/mL at baseline, all-cause mortality rates at day 14 and day 28 were similarly higher in both groups compared with rates for patients with MIC values of 8 μ g/mL or less (appendix pp 35–36).
27. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, et al. Siderophore cephalosporin cefiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7396–401.
28. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem Resistant and Multidrug Resistant Gram Negative Bacilli. *Drugs* 2019;79:271-89.
29. US Food and Drug Administration. Feteroja. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209445s0001bl.pdf. Acceso mayo 2021.
30. FDA Briefing Document. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC) October 16, 2019.
31. 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. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00194-8.

32. Katsube T, Saisho Y, Shimada J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1971-4.
33. ClinicalTrials.gov Cefiderocol Concentrations in the Lungs of Hospitalized Patients With Bacterial Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03862040>. Acceso mayo 2021.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

Santiago Grau Cerrato. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Asociación Española de Urología, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, la Asociación Española de Medicina Interna, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 4. Respuesta clínica y microbiológica en el test de curación para la población ITTm con ITUc.			
	Cefiderocol N (252)	Imipenem/cilastatina N (119)	Reducción absoluta de riesgo (IC95%)
Población ITTm en el test de curación			
Respuesta clínica y microbiológica en el test de curación, al 7º día (± 2 días) después del final del tratamiento.	183 (73%)	65 (55%)	18,58 (8,23 a 28,92)*
VARIABLES CLÍNICAS SECUNDARIAS			
Curación clínica precoz al 4º día (± 1 día)	228 (90%)	108 (91%)	-0,26 (-0,67 a 6,05)
Curación clínica al final del tratamiento	247 (98%)	118 (99%)	-1,07 (-3,42 a 1,29)
Respuesta clínica sostenida en la visita de seguimiento	205 (81%)	86 (72%)	9,02 (-0,37 a 18,41)
Erradicación microbiológica precoz al 4º día (± 1 día)	232 (92%)	108 (91%)	1,28 (-4,83 a 7,39)
Erradicación microbiológica al final del tratamiento	244 (97%)	114 (96%)	1,10 (-3,04 a 5,25)
Erradicación microbiológica en la visita de seguimiento	144 (57%)	52 (44%)	13,92 (3,21 a 24,63)
* El valor de la $p=0,0004$ es bilateral y la hipótesis nula es que la ratio de respuesta es equivalente entre cefiderocol e imipenem-cilastatina.			

Tabla 5. Curación clínica para NAVM, NIH, NACS, sepsis e ITUc en el test de curación para la población CR Micro-ITT

Eficacia y seguridad de cefiderocol en pacientes adultos hospitalizados con infecciones graves por BGN resistentes a carbapenemes (población CR-Micro-ITT)*	Cefiderocol N=80 (%) (IC95%)	Mejor alternativa disponible N=38 (%) (IC95%)	Reducción absoluta de riesgo (IC95%)
Población global en el test de curación			
Curación a los 7 días tras finalización del tratamiento \pm 2 días en pacientes con neumonía nosocomial, bacteriemia, sepsis e ITUc	42 (53%)	19 (50%)	2,5% (-16,8 a 21,8)
Tipo de infección			
Neumonía nosocomial			
Curación a los 7 días tras finalización del tratamiento \pm 2 días en pacientes con neumonía nosocomial	20 (50%)	10 (53%)	3,2% (-29,6 a 23,3)
Bacteriemia o sepsis			
Curación a los 7 días tras finalización del tratamiento \pm 2 días en pacientes con bacteriemia o sepsis	10 (43%)	6 (43%)	19,6% (-12,7% a 51,8%)
**ITUc			
Curación a los 7 días tras finalización del tratamiento \pm 2 días en pacientes con ITUc	12 (71%)	3 (60%)	16,5% (-31,0 a 63,9)
Erradicación microbiológica a los 7 días tras finalización del tratamiento \pm 2 días	9 (53%)	1 (20%)	
* Población CR-Micro-ITT: Aquella en la que se obtuvo aislados de BGN resistentes a carbapenemes para la inclusión de los pacientes en el estudio.			
**Se ha incluido el resultado clínico en ITUc a pesar de que fue un objetivo secundario.			

Tabla 6. Mortalidad por cualquier causa en la población CR Micro-ITT

	Cefiderocol N=80 (IC95%)	Mejor tratamiento disponible N=38 (IC95%)
Población CR Micro-ITT		
Mortalidad por cualquier causa a los 14 días	17 (21,3%) (12,9-31,8)	5 (13,2%) (4,4-28,1)
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	22 (27,5%) (18,1-38,6)	8 (21,1%) (9,6-37,3)
Tipo de infección		
<i>NAVM, NIH, NACS (N= 40)</i>		
Mortalidad por cualquier causa a los 14 días	10 (25%) (12,7-41,2)	2 (10,5%) (1,3-33,1)
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	13 (32,5%) (18,6-49,1)	3 (15,8%) (3,4-39,6)
<i>Bacteriemia o sepsis (N = 23)</i>		
Mortalidad por cualquier causa a los 14 días	5 (21,7%) (7,5-43,7)	1 (7,1%) (0,2-33,9)
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	7 (30,4%) (13,2-52,9)	3 (21,4%) (4,7-50,8)
<i>ITUc (N = 17)</i>		
Mortalidad por cualquier causa a los 14 días	2 (11,8%) (1,5-36,49)	5 (13,2%)
Mortalidad por cualquier causa a los 28 días	2 (11,8%) (1,5-36,49)	8 (21,1%) (9,6-37,3)

Tabla 7. Curación clínica y erradicación microbiológica en la población ITTm de pacientes con NIH, NAVM y NACS y mortalidad por todas las causas en la población ITTm			
	Cefiderocol N (145)	Meropenem N (147)	Reducción absoluta de riesgo (IC95%)
Curación clínica a los 14 días			
Todos los pacientes	94/145 (65%)	98/145 (67%)	-1,8 (-12,7 a 9,0)
NIH	33/59 (66%)	41/60 (68%)	-12,4 (-29,7 a 4,9)
NAVM	39/59 (66%)	36/64 (56%)	9,9 (-7,3 a 27,0)
NACS	22/27 (82%)	21/23 (91%)	-9,8 (-28,5 a 8,8)
Erradicación microbiológica a los 14 días			
Todos los pacientes	59/145 (41%)	61/147 (42%)	-0,8 (-12,1 a 10,5)
NIH	21/59 (36%)	27/60 (45%)	-9,4 (-26,9 a 8,1)
NAVM	25/59 (42%)	22/64 (34%)	8,0 (-9,2 a 25,2)
NACS	13/27 (48%)	12/23 (52%)	-4,0 (-31,8 a 23,8)
Mortalidad por todas las causas			
Todos los pacientes (día 14)	18/145 (12,4%)	17/146 (11,6%)	0,8 (-6,6 a 8,2)
Todos los pacientes (día 28)	30/143 (21,0%)	30/146 (20,5%)	0,5 (-8,7 a 9,8)