



medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/>



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Antibióticos en desarrollo para bacilos gram negativos multirresistentes

A. Rodríguez^{a,b,*}, G. Moreno^a, M. Bodi^{a,b} e I. Martín-Loeches^c

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España

^b IISPV/CIBERES, Tarragona, España

^c Trinity College Dublin, School of Medicine. Intensive Care Medicine St James's Hospital, Dublín, Irlanda

Recibido el 6 de febrero de 2022; aceptado el 26 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Nuevos antibióticos;
Bacilos gram
negativos
multirresistentes;
Beta-lactamasas;
Metallo-beta-
lactamasas

Resumen El rápido incremento en las resistencias a los antibióticos entre los bacilos gram negativos (BGN), especialmente en cepas de enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, con elevados patrones de resistencia, plantea una enorme amenaza para los sistemas de salud en todo el mundo.

En la última década diferentes antibióticos han sido desarrollados contra patrones de resistencia, algunos de los cuales combinan un β -lactámico junto con un inhibidor de β -lactamasa, mientras que otros utilizan inhibidores no β -lactámicos. La mayoría de ellos presenta una adecuada actividad *in vitro* sobre varias β -lactamasas de clase A, C y D de Ambler. Sin embargo, combinaciones como ceftazidime/avibactam, ceftolozano/tazobactam y meropenem/vaborbactam no presentan actividad contra metallo- β -lactamasas. Nuevas combinaciones como aztreonam/AVI, cefepime/zidebactam, o modernas cefalosporinas como cefiderocol, presentan eficacia contra casi la totalidad de las metallo- β -lactamasas. Aunque algunas de estas combinaciones ya están aprobadas y en fase de comercialización, muchas de ellas aún deben definir su lugar dentro del tratamiento de microorganismos con resistencia elevada a través de estudios clínicos.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

New antibiotics;
Multiresistant gram
negative bacilli;
Beta-lactamasas;
Metallo-beta-
lactamasas

Antibiotics in development for multiresistant gram-negative bacilli

Abstract The rapid increase in antibiotic (ATB) resistance among Gram-negative bacilli(BGN), especially in strains of Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*, with high resistance patterns (XDR), poses a huge threat to health systems worldwide.

In the last decade, different ATBs have been developed against XDR, some of which combine a lactam β along with a β -lactamase inhibitor, while others use non- β -lactam inhibitors.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahr1161@yahoo.es (A. Rodríguez).

Most of them have adequate "in vitro" activity on several β -lactamases of class A, C and D of Ambler. However, combinations such as Ceftazidime/avibactam, Ceftolozane/Tazobactam and Meropenem/vaborbactam have no activity against metallo- β -lactamases (M β L). New combinations such as Aztreonam/AVI, Cefepime/Zidebactam, or new cephalosporins such as Cefiderocol, have efficacy against M β L enzymes. Although some of these combinations are already approved and in the commercialization phase, many of them have yet to define their place within the treatment of microorganisms with high resistance through clinical studies.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La resistencia antimicrobiana es una realidad, y una constante preocupación para los profesionales sanitarios ante la falta de disponibilidad de nuevas moléculas para el tratamiento de microorganismos con elevada resistencia¹⁻³. Este problema se ha visto potenciado por la virulenta pandemia causada por el síndrome respiratorio grave agudo por el coronavirus tipo 2, que ha dado lugar a la COVID-19, la cual ha generado, hasta el momento de escribir esta revisión, más de 350 millones de contagios, con algo más de 5 millones de fallecidos en todo el mundo. Esta situación no solo ha creado una crisis del sistema sanitario mundial, sino que ha condicionado un incremento incontrolado de las superinfecciones en los pacientes con COVID-19, con un elevado y posible sobreuso de antibióticos (ATB). Según datos del registro ENVIN-HELICS (<https://hws.vhebron.net/envin-helics/>) la densidad de incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) se incrementó desde algo más de 5 episodios/1.000 días de ventilación mecánica (VM) en 2019 hasta 11,5 episodios/1.000 días de VM durante la pandemia (2020) y el uso de ATB en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) creció desde un 61% (2019) hasta más del 90% durante la pandemia (2020). Paralelamente, el aislamiento de bacilos gram negativos (BGN) multirresistentes se incrementó algo más del 40% en general, pero si se consideran los BGN con carbapenemasa positiva la incidencia observada se duplicó respecto del 2019 desde el 0,8% hasta el 1,66% en general y, especialmente, se triplicó la adquisición de estos dentro de la UCI, desde 0,35% hasta 1,33% en 2020.

Aunque la definición de resistencia bacteriana se ha modificado en los últimos años podemos considerar que se definen 3 tipos de resistencia microbiana: 1) multirresistencia (*multidrug-resistant* [MDR]), definida como resistencia al menos a un agente en 3 o más familias de ATB; 2) resistencia extendida (*extensive drugs resistance* [XDR]), definida como resistencia a por lo menos un ATB en todas las familias, excepto en una o 2 de ellas; y 3) resistencia global (*pan-drugs resistance* [PDR]), definida como la resistencia a todos los ATB. Recientemente se ha reconocido una nueva categoría denominada microorganismos de difícil tratamiento (*difficult-to-treat resistance* DTR), definida como elevada resistencia a ATB de primera línea de tratamiento^{4,5}. De forma independiente a las cuestiones semánticas, las

infecciones causadas por microorganismos resistentes se asocian a una disminución en la calidad de vida, a un incremento en los costes en salud, a la necesidad de utilizar ATB más costosos o reutilizar «viejos» ATB con un elevado perfil de toxicidad y, evidentemente, a una mayor mortalidad^{6,7}.

Para complicar aún más el panorama los programas de desarrollo de nuevos agentes ATB están condicionados por un fuerte desincentivo para las empresas, ya que el retorno de la inversión en el desarrollo de ATB es sensiblemente menor respecto de otros medicamentos para enfermedades crónicas o el cáncer^{8,9}. Si se considera la mortalidad observada y el impacto económico relacionado con el tratamiento, el grupo de microorganismos denominados «ES[KC]APE» (E: *Enterococcus faecium*, S: *Staphylococcus aureus* o también *Stenotrophomonas maltophilia*, K: *Klebsiella pneumoniae* o recientemente C: *Clostridioides difficile*, A: *Acinetobacter baumannii*, P: *Pseudomonas aeruginosa*, E: *Enterobacter* spp., o recientemente *Enterobacteriaceae*) representan el desafío clínico más importante en la actualidad^{10,11}. Para contrarrestar este escenario adverso la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas se asoció con la Unión Europea para establecer la mayor asociación público-privada para el desarrollo de la iniciativa de medicamentos innovadores bajo el programa «Nuevos medicamentos para bichos malos» (*New Drugs for Bad Bugs*), el cual fomenta desde el desarrollo de nuevos antibióticos y la investigación clínica, hasta la remodelación del uso de antibióticos, con la esperanza de catalizar la aprobación de nuevos antibióticos¹².

El objetivo de esta revisión es conocer aspectos de interés clínico de los nuevos ATB y sus combinaciones para el tratamiento de BGN resistentes. Para ello, se ha realizado una búsqueda en Pubmed/Medline desde 2012-2021 con las palabras clave: *intensive care*, *critical care*, *nosocomial pneumonia*, *hospital acquired pneumonia*, *healthcare associated/acquired pneumonia*, *ventilator acquired pneumonia*, en combinación con *novel antibiotics/antimicrobials*, *ceftazidime/avibactam*, *ceftolozane/tazobactam*, *imipenem/relebactam*, *meropenem/vaborbactam*, *cefepime/zidebactam*, *aztreonam/avibactam*, *cefiderocol*. La revisión incluye los resultados de estudios aleatorizados, metaanálisis, estudios observacionales de calidad, revisiones sistemáticas o narrativas, guías internacionales y opiniones de expertos. Debido a la extensión limitada de esta revisión no pueden

Betalactamasas	CTZ/ TAZ	CAZ/ AVI	MERO/ VABO	IMI/ CIL/ REL	AZT/ AVI	CFP/ ZDB	CFP/ TBB	CFP/ ETZ	MERO/ NACU	CFD
Clase A incluyendo BLEE (CTM-X,SHV, TEM, SHV, etc.)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clase A carbapenemasas (KPC, etc.)	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clase B metalobetalactamasas (VIM,NDM,IMP, etc.)	X	X	X	X	✓	✓	✓	X	✓	✓
Clase C cefalosporinas (AmpC, etc.)	✓ ¹	✓ ²	✓	✓	✓ ^{1,2}	✓	✓	✓ ²	✓	✓
Clase D oxacilinas (OXA-48)	X	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Clase D oxacilinas (OXA-23,OXA-24, OXA-58, etc.)	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Figura 1 Acción de los nuevos antimicrobianos aislados o en combinación sobre las diferentes betalactamasas.

X no activo, ✓ activo. Actividad variable: 1 para *P. aeruginosa*, 2 para enterobacterias.

ATZ/AVI: aztreonam/avibactam; CAZ/AVI: caftazidime/avibactam; CFD: cefiderocol; CFP/TBB: cefepime/taniborbactam; CFP/ETZ: cefepime /enmetazobactam; CFP/ZDB: cefepime/zidebactam; CTZ/TAZ: ceftolozano/tazobactam; IMI/CIL/REL: Imipenem/cliastatina/relebactam; MERO/NACU: meropenem/nacubactam; MERO/VABO: meropenem/vaborbactam.

ser incluidos todos los ATB en desarrollo, y se han elegido aquellos comercializados o próximos a su aprobación y con especial indicación en la infección respiratoria.

β-Lactámicos + inhibidor de β-lactamasas

Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI)

CAZ es una cefalosporina de tercera generación con actividad contra *Pseudomonas* spp. combinada con un inhibidor no β-lactámico semisintético de β-lactamasas (AVI), que ha sido ya comercializado y aprobado para el tratamiento de las infecciones graves por BGN¹³. La combinación con AVI restaura la efectividad de la CAZ sobre bacterias productoras de β-lactamasas (BLEE, AmpC y CPE) como enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* (fig. 1). El AVI junto a la CAZ reduce la concentración inhibitoria mínima (CIM₅₀ y CIM₉₀) contra *P. aeruginosa*, posiblemente debido a la inactivación de AmpC. Sin embargo, los mecanismos adicionales de resistencia que presenta *Pseudomonas* spp., como alteraciones de porinas, metalo-β-lactamasas (MBL), bombas de eflujo y OXA β-lactamasas, entre otros, condiciona que la efectividad de este ATB se evidencie con mayor intensidad en enterobacterias. CAZ/AVI evidencia una elevada eficacia contra enterobacterias MDR y XDR respecto de sus comparadores, como meropenem (MERO) o piperacilina/tazobactam (PTZ)¹⁴. En una reciente revisión sistemática de Soriano et al.¹⁵ sobre 1.926 pacientes tratados con CAZ/AVI (solo o en combinación) y 1.114 pacientes como comparadores/controles, los autores observaron una evolución favorable asociada a CAZ/AVI en pacientes con infecciones graves por BGN. Las infecciones más comunes de los pacientes fueron neumonía, bacteriemia e infección de piel y partes blandas (IPPB). Es interesante hacer hincapié en que 1.718 enterobacterias presentaron resistencia a carbapenem o producción de carbapenemasas y 150 *P. aeruginosa* tenían MDR y XDR dentro de los pacientes tratados. La mayoría de las publicaciones incluidas en la revisión comunicaron una evolución más favorable para CAZ/AVI (curación clínica entre el 45% al 100%) y estadísticamente superior respecto de los ATB comparadores. Por otra parte, los autores puntualizan que las resistencias ocurrieron de forma infrecuente, y generalmente en *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC). Los autores concluyen que la revisión

brinda una adecuada calidad de evidencia para el uso de CAZ/AVI en el tratamiento de los pacientes hospitalizados con enterobacterias productoras de carbapenemasas y MDR *P. aeruginosa*.

En resumen, CAZ/AVI inhibe las β-lactamasas de clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluyendo β-lactamasas de amplio espectro (BLEE), carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC. CAZ/AVI no inhibe las enzimas de la clase B (metalo-β-lactamasas) y no es capaz de inhibir muchas enzimas de clase D. En la tabla 1 se pueden apreciar las características comparativas entre CAZ/AVI y otras combinaciones.

Ceftolozano/tazobactam (CTZ/TAZ)

El CTZ es otra cefalosporina de amplio espectro ya comercializada y administrada en combinación con un inhibidor de β-lactamasas (TAZ). El CTZ se diferencia de otras cefalosporinas por sus cadenas laterales en posición 3 y 7 con un anillo bicíclico β-lactámico/dihidrothiazina. El anillo en posición 7 brinda actividad contra los BGN, mientras que el anillo en posición 3 aumenta la estabilidad contra AmpC y previene la hidrólisis por microorganismos como *P. aeruginosa*¹⁶. La combinación con TAZ disminuye la CIM₅₀₋₉₀ de microorganismos que producen β-lactamasas de clase A y C como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. y ejerce su actividad uniéndose irreversiblemente a las β-lactamasas y sometándose a una hidrólisis lenta. Las β-lactamasas de espectro estrecho, como TEM-1, TEM-2, SHC-1 y OXA-1 tienen poco efecto sobre la actividad de CTZ/TAZ (fig. 1). Por otra parte, las BLEE, TEM3-9, SHV-2-4, OXA-2 y CTX-M-3-18 reducen la actividad del fármaco, pero aún puede seguir siendo eficaz. En una revisión de estudios de fase 3 de CTZ/TAZ en infección complicada del tracto urinario e infección intraabdominal (IIA) causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, el 82% de los 159 patógenos se consideraron susceptibles y el 97,4% se curaron clínicamente¹⁷.

El CTZ/TAZ mantiene su actividad frente a bacterias productoras de bombas de eflujo (MexXY, MexAB), además se ha demostrado que mantiene su actividad contra varias cepas de *P. aeruginosa* con PDR, XDR y MDR perfil de resistencia que modifican su PBP (proteínas de unión a penicilina)¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, CTZ/TAZ no tiene actividad

Tabla 1 Características diferenciales de las principales combinaciones comercializadas

Características	CAZ/AVI	CTZ/TAZ	MERO/VABO	IMI/CIL/REL	CFD
<i>Vida media (h)</i>	1,5-3,0	1,0-2,6	1,0-1,9	1,1-1.8	2-2,7
<i>Unión a proteínas (%)</i>	5-22	16-30	2-33	20-22	58
<i>Vol. distribución (l)</i>	19-28	12-19	19-29	19-22	16
<i>Penetración pulmonar (AUC ELF/AUC plasma)</i>	0,31/0,35	0,44-0,48	0,58-0,3	0,43-0,44	0,1
<i>Eliminación</i>	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal
<i>Indicaciones</i>					
BGN con limitadas opciones de tratamiento ^a	Sí	No	Sí	Sí	Sí
IIA ^a complicada	Sí	Sí	Sí	Sí	No
NN ^a	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Bacteriemia secundaria ^a	Sí	No	Sí	Sí	No
<i>Administración</i>	2 g/0,5 g c/8 h	2 g/1 g c/8 h	2 g/2 g c/8 h	0,5 g/0,5 g/0,25 c/6 h	2 g c/8 h
<i>Duración infusión(h)</i>	2	1	3	1	3
<i>Ajuste por función renal hiperfiltrante</i>	No	No	No	No	Sí (> 120) 2 g c/6 h
<i>Ajuste por AKI (CrCL corte en mL/min)</i>	Sí (< 50)	Sí (< 50)	Sí (> 40)	Sí (< 90)	Sí (< 90)
	30-50 = 1 g/0,25 g c/8 h ^b	30-50 = 1g/0,5 g c/8 h ^a	39-20 = 1g/1 g c/8 h ^c	90-60 = 400/400/200 c/6 h ^d	90-60 = 2 g c/8 h ^e
	15-29 = 0,75 g/0,1875 g c/12h ^b	15-29 = 0,5 g/0,25 g c/8 h ^a	10-19 = 1g/1 g c/12 h ^c	59-30 = 300/300/150 c/6 h ^d	59-30 = 1,5 g c/8 h ^e
	HD = 0,75 g/0,1875 g c/24-48 h ^b	HD = 1,5 g/0,75 g en carga ^a + 300 mg/150 mg c/8 h post-HD	HD = 0,5 g/0,5 g c/12 h ^c	29-15 = 200/200/100 c/6 h ^d	29-15 = 1g c/8 h ^e
				DH = 200/200/100 post-HD ^d	HD = 0,75 g c/12 h ^e
<i>Ajuste en hepatopatía</i>	No	No	No	No	No

CAZ/AVI: ceftazidime/avibactam; CFD: cefiderocol; CTZ/TAZ: ceftolozano/tazobactam; IMI/CLI/REL: imipenem/cilastatina/relebactam; MERO/VABO: meropenem/vaborbactam.

^a Dosis recomendada para neumonía: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151032001/FT_1151032001.html

^b Dosis recomendada: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/FT_1161109001.html

^c Dosis recomendada: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181334001/FT_1181334001.html

^d Dosis recomendada: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191420001/FT_1191420001.html

^e Dosis recomendada: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201434/FT_1201434.pdf

contra carbapenemasas o metalo- β -lactamasas, tampoco tiene acción sobre *Stenotrophomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. (fig. 1). El estudio central sobre el uso de CTZ/TAZ en neumonía nosocomial incluyendo NAV¹⁹ concluyó sobre la no inferioridad respecto del comparador (MERO) con un subgrupo de pacientes que podrían tener una mejor evolución, especialmente ante la presencia de *P. aeruginosa* MDR y XDR, por lo cual actualmente CTZ/TAZ a altas dosis es una opción para el tratamiento de NAV causado por microorganismos resistentes, especialmente *P. aeruginosa*, motivo por el cual en una reciente revisión sobre el tratamiento de la neumonía nosocomial²⁰, en un reciente consenso de expertos²⁰, CTZ/TAZ fue incluido como la primera opción de tratamiento para la NAV con elevado riesgo de *P. aeruginosa* con algún perfil de resistencia dentro del algoritmo «PANNUCI». En la tabla 1 se pueden observar las características diferenciales entre CTZ/TAZ y otras modernas combinaciones.

Es importante destacar que, aunque a diferencia de otras cefalosporinas CFT/TAZ ha demostrado una gran estabilidad contra AmpC, la utilización clínica de este agente ha evidenciado a aparición de resistencias durante el tratamiento relacionada con mutaciones de AmpC^{21–23}. El porcentaje de resistencia a CTZ/TAZ durante su administración es variable, desde un 3% hasta un 14%, y se espera que el desarrollo de la resistencia durante el tratamiento ocurra con mayor probabilidad en los aislados de MDR y XDR, muchos de los cuales ya presentan una de las mutaciones requeridas (que conduce a la sobreexpresión de AmpC). Cuando esta resistencia a CTZ/TAZ aparece en general se restaura la susceptibilidad para meropenem y PTZ, fármacos que pueden entonces utilizarse en el tratamiento²¹.

Carbapenem + inhibidor β -lactamasas

Meropenem/vaborbactam (MERO/VABO)

El desarrollo de nuevas combinaciones basadas en «viejos» carbapenémicos, junto con nuevos inhibidores de β -lactamasas activos sobre las carbapenemasas, es una de las más promisorias estrategias para el tratamiento de las enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE).

MERO/VABO es la combinación de un carbapenémico (MERO) del grupo 2, con un nuevo inhibidor de la β -lactamasa a base de ácido borónico cíclico (VABO) aprobado y comercializado para el tratamiento de la ITU complicada, infección intraabdominal y neumonía nosocomial, incluyendo NAV causada por BGN con opciones limitadas de tratamiento. El VABO, debido a su perfil de inhibición de la β -lactamasa, incrementa el espectro de actividad de MERO a cepas de enterobacterias que producen carbapenemasas del tipo KPC y carbapenemasas de clase A^{24,25}. Estas cepas de enterobacterias son típicamente resistentes a otros carbapenem, a otros β -lactámicos y, además, pueden ser resistentes a ATB no β -lactámicos debido a mutaciones cromosómicas y plásmidos²⁶. Diferentes publicaciones han informado de una actividad de MERO/VABO contra enterobacterias productoras de KPC superior al 99%^{24,26,27}. MERO/VABO es activo también contra cepas mutantes de KPC, las cuales son resistentes a CAZ/AVI (KPC-8, KPC-31) y es capaz de reducir la CIM de cepas con susceptibilidad

reducida al MERO por producción de BLEE o AmpC (fig. 1). Por otro, MERO/VABO no es efectivo sobre carbapenemasas de clase B y D. Lamentablemente, la actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. de MERO/VABO es similar a la MERO solo, esto es, porque la resistencia a MERO está mediada por mecanismos que no son afectados por VABO, como permeabilidad de la membrana, desregulación de bombas de eflujo y producción de β -lactamasas de clase B y D.

El segundo estudio aleatorizado de fase 3 (TANGO II)²⁸, que evaluó la efectividad de MERO/VABO respecto de la mejor terapia disponible (MTD) en pacientes con diferentes infecciones graves (incluida NAV) con sospecha de enterobacterias resistentes a carbapenem, fue suspendido prematuramente con solo la inclusión de 77 pacientes por razones éticas de eficacia. Aunque esto disminuye notablemente el poder del estudio, se observó una mejoría en la curación clínica (59% vs. 26%) y microbiológica (65% vs. 40%) para los pacientes tratados con MERO/VABO respecto de MTD. Específicamente, en el subgrupo de NAV se evidenció una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días (22% vs. 44%) respecto de MTD. Con sus limitaciones relacionadas con el poder del estudio, TANGO II sugiere que MERO/VABO es una adecuada opción para el tratamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas. En la tabla 1 se pueden observar las características diferenciales de MERO/VABO respecto de otras nuevas combinaciones.

Imipenem/relebactam/cilastatin (IMI/REL/CIL)

IMI/REL/CIL es una combinación de un clásico carbapenem (IMI), junto a un inhibidor renal de la dehidropeptidasa-1 (CIL) y a un moderno inhibidor de β -lactamasa (REL), que ha sido aprobado de forma reciente en la Unión Europea para el tratamiento de neumonía nosocomial, NAV, ITU complicadas e IIA en adultos con limitadas alternativas de tratamiento^{29,30}.

REL inhibe las β -lactamasas de clases A y C, y además las cefalosporinas producidas por *Pseudomonas* spp. Sin embargo, REL no es activo sobre las MBL de la clase B o β -lactamasas de clase D (fig. 1).

La adición de REL provoca una disminución marcada en la CIM₅₀₋₉₀ de IMI sobre enterobacterias productoras de BLEE y KPC, así también sobre cepas de *P. aeruginosa* resistentes a IMI^{29,31,32}. Además, IMI o REL no están sujetos a mecanismos de eflujo bacteriano; esta característica le brinda una ventaja comparativa sobre otros ATB que se ven afectados por cepas que expresan bombas de eflujo^{29,32}.

Aunque el perfil de actividad *in vitro* de IMI/CIL/REL sobre cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenem es similar al CAZ/AVI, IMI/CIL/REL mantiene una elevada actividad contra *P. aeruginosa* que desarrolla resistencia a CAZ/AVI y CTZ/TAZ³³, por lo cual es una opción adecuada para el tratamiento de rescate en infecciones graves.

IMI/CIL/REL resultó ser no inferior al comparador PTZ para el objetivo primario de mortalidad a los 28 días por cualquier causa en el estudio aleatorizado RESTORE-IMI 2³⁴. Sin embargo, en el análisis predefinido por subgrupos de pacientes con VM o con APACHE II mayor de 15 puntos, IMI/CIL/REL presentó una menor mortalidad respecto del comparador.

Aunque aún no comercializado en nuestro país, el posicionamiento de esta combinación está aún por determinar respecto de otras opciones disponibles con similares características (tabla 1); la evidencia disponible sugiere que IMI/CIL/REL es una adecuada y bien tolerada opción de tratamiento para pacientes graves (APACHE > 15) o en VM afectados de infecciones graves causadas por BGN resistentes a carbapenémicos.

Meropenem/nacubactam (MERO/NACU)

El NACU es un inhibidor de β -lactamasa no β -lactámico que se administra junto con MERO para el tratamiento de las infecciones por BGN. El NACU ha demostrado su actividad frente a β -lactamasas de clase A y C y en menor medida sobre la clase D^{35,36}.

El NACU aisladamente posee actividad antibacteriana por unión a la PBP2 de varias enterobacterias, por lo cual administrado en combinación con MERO su efectividad se incrementa por la unión con otras PBP. Esta eficacia se observa sobre enterobacterias productoras de BLEE, AmpC, KPC, MBL y OXA-48, así como sobre cepas de *P. aeruginosa* con producción de AmpC (desreprimidas) o BLEE de clase A tipo PER o VEB^{37,38} (fig. 1). El perfil de PK de NACU es similar a otros inhibidores y la concentración plasmática y excreción acumulativa urinaria es similar al MERO, por lo cual la dosificación de MERO/NACU en la disfunción renal se ajusta a lo establecido para la administración de MERO de forma individual. Estas propiedades hacen de MERO/NACU un excelente candidato para futuras investigaciones clínicas con microorganismos de difícil tratamiento.

Monobactámicos + inhibidor de β -lactamasas

Aztreonem/avibactam (AZT/AVI)

El AZT es un clásico ATB β -lactámico con un solo anillo (monobactámico), activo contra BGN aerobios, pero inactivo contra microorganismos gram positivos. Su uso ha estado muy limitado en el pasado por la frecuente presencia de microorganismos productores de BLEE y AmpC. Contrariamente, las MBL que hidrolizan todos los β -lactámicos no afectan a los monobactámicos como ATZ y esta característica ha permitido su utilización en algunas cepas productoras de MBL^{39,40}. Sin embargo, como es frecuente la presencia de otros factores de resistencia como producción de β -lactamasas de clase A o AmpC, ATZ solo permite su utilización en uno de cada 3 pacientes con MBL. La adición de AVI, un inhibidor no β -lactámico de β -lactamasas que ya fue descrito previamente, restituye a AZT la capacidad de actuar con cepas de que expresan MBL como VIM (*Verona-integron-encoded* BML), imipenemasas (IMPasa) y NDM (*New Delhi* MBL) junto con KPC u otras carbapenemasas tipo-OXA⁴¹. El ATZ/AVI fue más activo que MERO, ampicacina y CAZ/AVI al inhibir en casi su totalidad las cepas de enterobacterias con producción dual de carbapenemasas (fig. 1). Sin embargo, otro estudio evidenció que AZT/AVI fue activo para todas las cepas de BGN productoras de carbapenemasas, excepto para NDM-1 y NDM-7 producidas por cepas de *E. coli* de Singapur⁴¹⁻⁴⁴.

Su espectro de sobre todas las clases de β -lactamasas confiere a AZT/AVI un lugar prioritario en las UCI con elevada tasa de MBL. La dosis adecuada en la disfunción renal aún no ha sido establecida. Diferentes estudios de fase 1 (<https://www.withpower.com/trial/phase-1-Renal-Insufficiency-7-2020-bffb2>/<https://www.clincosm.com/trial/renal-insufficiency-saint-paul-aztreonam-avibactam>) podrán brindar esta información próximamente.

Cefalosporinas/inhibidor de β -lactamasas

Cefepime/zidebactam (CFP/ZDB)

El CFP es una conocida cefalosporina de cuarta generación que ejerce su actividad por la unión a la PBP3 y también a la PBP1 de microorganismos gram positivos y gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*. La AmpC tiene baja afinidad por CFP, por lo cual CFP mantiene su actividad frente a enterobacterias con AmpC desreprimidas. Sin embargo, el CFP puede ser hidrolizado por algunas β -lactamasas de clase A, incluyendo la BLEE, KPC, así como MBL (clase B) y algunas de clase D (OXA)⁴⁵.

Por su parte ZDB es un ATB no β -lactámico con un modo de acción dual, que involucra una elevada y selectiva afinidad con la PBP 2 de BGN junto a la inhibición de β -lactamasas^{46,47}. El ZDB le confiere al CFP un gran potencial de acción contra enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* MDR productoras de carbapenemasas y para aquellas cepas de *P. aeruginosa* que presentan múltiples mecanismos de resistencia, incluyendo la combinación de estimulación de bombas de flujo con una disminución en las porinas o una superproducción de AmpC^{45,48,49} (fig. 1). Es importante destacar el marcado efecto sobre las cepas productoras de carbapenemasas de clase D y sobre cepas productoras de MBL, incluyendo VIM, IMP y NDM, así como sobre *P. aeruginosa* con sobreexpresión de AmpC y MBL (VIM y IMI)⁵⁰.

El posicionamiento de CFP/ZDB necesita ser determinado aún con datos clínicos de uso, por lo cual dependerá del punto de corte asignado para realizar la comparación con otros modernos ATB. Hasta entonces, y según los resultados *in vitro*, podría ser parte fundamental del tratamiento en pacientes con MDR enterobacterias y *P. aeruginosa* productoras de BLEE y MBL⁵¹.

Cefepime/taniborbactam (CFP/TBB)

El TBB es un nuevo inhibidor de β -lactamasa a base de boronato cíclico que carece de actividad antibacteriana, pero es un potente inhibidor *in vitro* de la actividad de las BLEE y MBL⁴⁸. El TBB confiere al CFP actividad contra microorganismos de difícil tratamiento incluyendo enterobacteriales y *P. aeruginosa* resistente a MERO, productoras de BLEE, AmpC, OXA, KPC y MBL incluyendo VIM y NDM⁵²⁻⁵⁴ (fig. 1). Aunque su efecto *in vitro* es muy atractivo, los estudios clínicos (CERTAIN-1 en ITU y CERTAIN -2 en NAV) están aún por desarrollarse, tras lo cual se deberá posicionar a TBB respecto de los modernos inhibidores de MBL.

Cefepime/enmetazobactam (CFP/ETZ)

El ETZ es una sulfona de ácido penicilínico y un moderno inhibidor de β -lactamasas, especialmente contra BLEE (TEM, SHV, CTX). La combinación con CFP le confiere una actividad *in vitro* comparable con MERO, pero superior a PTZ contra enterobacterias productoras de BLEE^{55,56}. Estudios *in vitro* también demuestran que CFP/ETZ es efectivo contra cepas de enterobacterias productoras de β -lactamasas de clase A, C y D^{57,58} (fig. 1). Faltan aún datos clínicos sobre su efectividad en NAV comparada con otras nuevas combinaciones para poder posicionarlo clínicamente.

Nuevas cefalosporinas

Cefiderocol (CFD)

El CFD es una nueva cefalosporina siderófora comercializada desde 2020 con un doble mecanismo de acción; además de la difusión pasiva de CFD por los canales de porina de la membrana externa, CFD puede unirse al hierro libre extracelular a través de su cadena lateral siderófora. Las bacterias secretan naturalmente sideróforos para permitir la absorción de hierro férrico del entorno huésped, por lo cual CFD se une al hierro férrico libre y, en consecuencia, utiliza la absorción bacteriana de los sideróforos para penetrar en la bacteria, un mecanismo conocido como «caballo de Troya»^{59,60}. Por otro lado, CFD se une a las PFP, especialmente a la PFP3, inhibiendo la síntesis de la pared celular de peptidoglicano de la bacteria, lo que da lugar a lisis y muerte celular.

CFD es activo contra todos los BGN clínicamente relevantes, como enterobacteriales, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y también *Stenotrophomonas maltophilia*, pero inefectivo contra cocos gram positivos (CGP) o anaerobios^{61–63} (fig. 1). Las dosis recomendadas y características comparativas se aprecian en la tabla 1. Después de una dosis de CFD la vida media del fármaco es similar a otros β -lactámicos (2-2,7 horas), con un volumen de distribución de 16-18 l. Sin embargo, la unión a proteínas es sustancialmente mayor (58%) respecto de CTZ (11-21%) y CAZ (21%)⁶⁴, y es excretado inalterado principalmente por la orina (60-90%). Su efecto es tiempo dependiente (%T > CIM) y se ha observado la eliminación de más del 60% después de una sesión habitual de hemodiálisis. La penetración en el pulmón es buena, y en pacientes con ventilación mecánica con NAV la relación fluido alveolar (ELF)/plasma libre estimada fue de 0,21 al final de la perfusión de 2 g en 60 minutos y de 0,55 2 horas después del final de la perfusión. La penetración en ELF fue similar entre sujetos sanos y pacientes ventilados, pero con una disminución por debajo de la CIM para los microorganismos más frecuentes a partir de las 6 horas, por lo cual la dosificación debe estar entre 4-6 horas para mantener un %T > CIM mayor de 50% entre el intervalo de dosis.

El estudio APEKS-NP⁶⁵ evaluó en 300 pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo NAV, la no inferioridad de CFD respecto de MERO administrados en infusión extendida de 3 horas, y aunque esta forma de administración es fuera de guía, es el uso habitual de MERO. No se observaron diferencias en la mortalidad a los 14 días (12,4% vs. 11,6%), ni en la frecuencia de curación clínica (65% vs. 67%) o erradicación microbiológica (41% vs. 42%) respectivamente para CFD

y MERO. Finalmente, el estudio CREDIBLE-CR fue complementario a los anteriores, ya que estudió el CFD vs. la MTD para el tratamiento de las infecciones por BGN resistentes a carbapenem. El estudio incluyó 150 pacientes (67 con NN) y no se observaron diferencias en la cura clínica (43% vs. 43%) o erradicación microbiológica (30% vs. 29%) en general. Llamativamente, la mortalidad evidenció una tendencia mayor en CFD (34%) respecto de MTD (18%, $p = 0,057$), aunque ninguna de las muertes fue atribuida a CFD. Dado el amplio espectro de acción sobre todas la BLEE, incluidas MBL, CFD es un ATB que debe estar disponible en aquellas UCI con elevada frecuencia de BGN de difícil tratamiento.

Consideraciones clínicas del uso de nuevos antimicrobianos en ambientes de multirresistencia

Uso adecuado de los nuevos antimicrobianos

La decisión de usar o reservar los nuevos ATB es una cuestión difícil de afrontar. Esta pregunta no puede interpretarse adecuadamente si no la ponemos en un adecuado contexto global que incluye la epidemiología local, las características del enfermo en particular, el foco de infección a tratar y, por supuesto, la implementación de programas de optimización de antimicrobianos y políticas de tratamiento establecidas por protocolos consensuados⁶⁶. Además, para facilitar la utilización adecuada de los nuevos antimicrobianos resulta imprescindible, a nuestro modo de ver, una adecuada y precoz información de microbiología. En este aspecto las modernas técnicas de diagnóstico microbiológico precoz mediante PCR múltiple⁶⁷ permiten un tratamiento dirigido y precoz, evitando el sobreuso de los antimicrobianos y disminuyendo la presión de selección de la unidad. Reservar los nuevos antimicrobianos y administrar combinaciones alternativas de viejos antibióticos, que pueden contemplar un efecto menor o una mayor incidencia de efectos secundarios, no parece la opción más adecuada si disponemos de técnicas rápidas que permitan descartar la presencia de microorganismos multirresistentes en el momento de elegir el tratamiento empírico o dirigido precoz. En la figura 2 sugerimos un algoritmo de diagnóstico y tratamiento para la neumonía asociada al ventilador que puede ser útil para adaptarlo en cada UCI según la epidemiología local.

Infusión prolongada

La perfusión continua o extendida de antibióticos β -lactámicos ha demostrado que mejora las condiciones PK/PD de estos, al maximizar el tiempo que la concentración plasmática se mantiene por encima de la CIM e incrementa la eficacia. Basándonos en estas consideraciones, las modernas combinaciones de β -lactámicos junto a un inhibidor deberían comportarse de forma similar. Existen escasas experiencias publicadas sobre el uso de los nuevos antimicrobianos en perfusión extendida. Un reciente estudio⁶⁸ evidenció que la dosificación habitual de 2 g c/8 horas de CTZ/TAZ fue adecuada para obtener niveles plasmáticos sobre CIM ($fT > MIC$) en más de un 90% del tiempo, cuando se consideraron microorganismos con una CIM < 6 mg/l. Sin

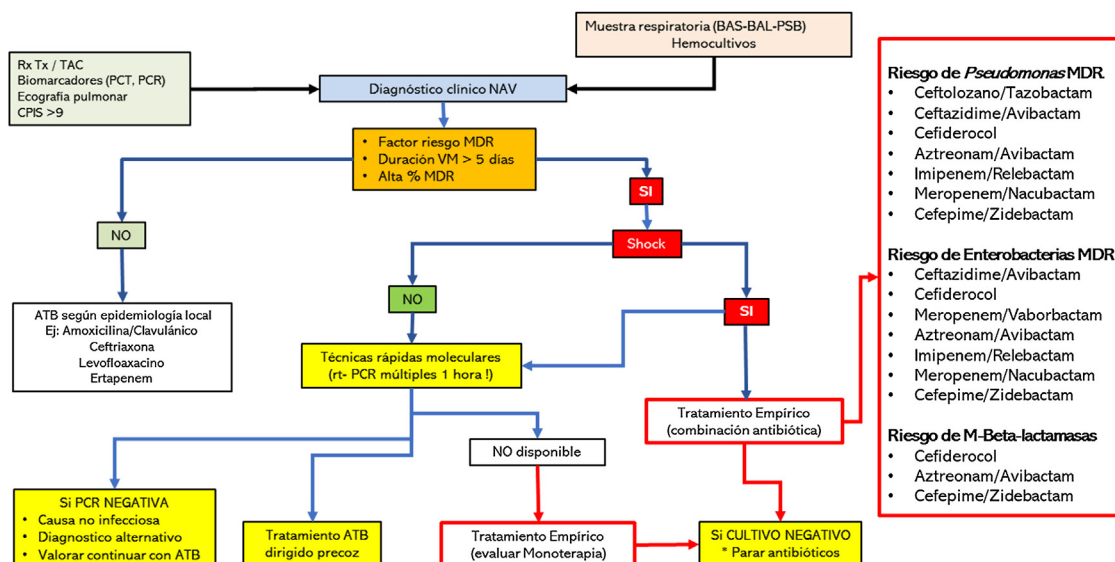


Figura 2 Algoritmo de diagnóstico y posicionamiento de los nuevos antimicrobianos para el tratamiento de la neumonía (NAV) asociada a ventilación mecánica (VM).

ATB: antibiótico; BAL: lavado broncoalveolar; BAS: aspirado bronquial; CPIS: escala de valoración clínica de la infección pulmonar; MDR: microorganismos multirresistentes; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C Reactiva; PSB: cepillo protegido; rt-PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Rx Tx: radiografía de tórax; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TAC: tomografía axial computarizada.

embargo, solamente la administración prolongada (4 horas) o la infusión continua de CTZ/TAZ alcanzaron los objetivos de niveles plasmáticos en más del 90% de los casos si la MIC de los microorganismos fue ≥ 6 mg/l⁶⁸. Por su parte, el tratamiento con infusión extendida de 4 horas de CAZ/AVI obtuvo una curación clínica del 80% y microbiológica del 90%⁶⁹. En dicho estudio los autores utilizaron en 10 pacientes con infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* una dosis diaria de 10 g de CAZ/AVI, obteniendo niveles plasmáticos de 63,6 mg/l, lo cual se correlacionó con altos niveles de la relación niveles plasmáticos/CIM (mediana de 13 mg/l) sin evidencias de alteraciones neurológicas ni toxicidad hematológica.

La necesidad de mantener niveles elevados de antimicrobianos en plasma de forma constante es una situación especialmente relevante en los pacientes críticos, por lo cual, y tal como lo estamos haciendo con otros β -lactámicos, recomendamos la administración extendida de CTZ/TAZ, especialmente en pacientes en ventilación mecánica o con incremento de la depuración de creatinina.

Conclusiones

La rápida diseminación de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido, y en especial de MBL, generalmente asociadas a la presencia de enterobacterias o *P. aeruginosa*, ha condicionado una crisis muy seria en los sistemas sanitarios.

Tanto el incremento en la movilidad de la población, así como, la alta prevalencia de aparición de resistencia mediada por plásmidos, o la elevada colonización intestinal por BGN-MDR, contribuyen a esta elevada e incontrolada diseminación de la resistencia en todo el mundo.

La importancia clínica de estas infecciones está relacionada con su elevada mortalidad, especialmente debido a que las cepas productoras de MBL son habitualmente resistentes a todos los β -lactámicos, incluyendo las nuevas combinaciones entre β -lactámicos o carbapenémicos con inhibidores de β -lactamasas. En este grave contexto el desarrollo de nuevas combinaciones con modernos y más potentes inhibidores de β -lactamasas pueden restaurar la sensibilidad de ATB clásicos a estos microorganismos de difícil tratamiento. El posicionamiento clínico de cada uno de ellos está pendiente de los resultados de su aplicación en estudios clínicos con pacientes críticos, o del uso compasivo ante el fracaso de los mejores tratamientos disponibles.

Financiación

No hay financiación para este manuscrito.

Conflicto de intereses

Alejandro Rodríguez ha recibido honorarios por participación en actividades docentes por parte de PFIZER, MSD, GILEAD, THERMOFISHER, ROCHE y BIOMEREUX.

El resto de los autores no presenta conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

1. Saha M, Sarkar A. Review on multiple facets of drug resistance: A rising challenge in the 21st Century. J Xenobiot [Internet]. 2021;11:197-214. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2039-4713/11/4/13>.

2. Glen KA, Lamont IL. β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Current status. Future prospects. Pathogens [Internet]. 2021;10:1638. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/12/1638>.
3. Sharma S, Barman P, Joshi S, Preet S, Saini A. Multidrug resistance crisis during COVID-19 pandemic: Role of antimicrobial peptides as next-generation therapeutics. Colloids Surf Biointerfaces [Internet]. 2022;211:112303. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927776521007499>.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18:268–81.
5. Alkofide H, Alhammad AM, Alruwaili A, Aldemerdash A, Almagour TA, Alsuwayegh A, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant enterobacteriaceae: Prevalence, treatments, and outcomes – a retrospective cohort study. Infect Drug Resist. 2020;13:4653–62.
6. Gajdacs M. The concept of an ideal antibiotic: Implications for drug design. Molecules. 2019;24:892. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24050892>.
7. Gajdacs M, Bátori Z, Ábrók M, Lázár A, Burián K. Characterization of resistance in gram-negative urinary isolates using existing and novel indicators of clinical relevance: A 10-year data analysis. Life. 2020;10:16. <http://dx.doi.org/10.3390/life10020016>.
8. Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983–2018. JAMA. 2020;323:164–76.
9. Lyddiard D, Jones GL, Greatrex BW. Keeping it simple: Lessons from the golden era of antibiotic discovery. FEMS Microbiology Letters. 2016;363:fnw084. <http://dx.doi.org/10.1093/femsle/fnw084>.
10. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:1–12.
11. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. J Infect Dis. 2008;197:1079–81. <http://dx.doi.org/10.1086/533452>.
12. Kostyanov T, Bonten MJM, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B, et al. The innovative medicines initiative's. New drugs for bad bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. J Antimicrobial Chemother. 2016;71:290–5.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de ceftazidima/avibactam (Zavicefta®) [Internet] [consultado 15 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceftazidima-avibactam-Zavicefta-antibioticos.pdf>.
14. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. Int J Antimicrobial Agents. 2015;46:53–9.
15. Soriano A, Carmeli Y, Omrani AS, Moore LSP, Tawadrous M, Irani P. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious gram-negative infections with limited treatment options: A systematic literature review. Infect Dis Ther. 2021;10:1989–2034.
16. Sebaaly J, Woods JA, Wargo KA. A review of ceftolozane/tazobactam for the treatment of infections caused by multidrug-resistant pathogens. Infect Dis Clin Pract [Internet]. 2018;26:198–203 [consultado 16 Ene 2022]. Disponible en: https://journals.lww.com/infectdis/Abstract/2018/07000/A_Review_of_Ceftolozane_Tazobactam_for_the.5.aspx.
17. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A pooled analysis of phase 3 clinical trials. J Antimicrobial Chemother. 2017;72:268–72.
18. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). Int J Antimicrobial Agents. 2014;43:533–9.
19. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): A randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2019;19:1299–311.
20. 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;24:383. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>.
21. Fernández-Esgueva M, López-Calleja AI, Mulet X, Fraile-Ribot PA, Cabot G, Huarte R, et al. Characterization of AmpC β -lactamase mutations of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates that develop resistance to ceftolozane/tazobactam during therapy. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020;38:474–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.01.017>.
22. Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: A multicentre nationwide clinical experience. Int J Antimicrob Agents. 2019;53:408–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.001>.
23. Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane–tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: Clinical effectiveness and evolution of resistance. Clin Infect Dis. 2017;65:110–20. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix182>.
24. Novelli A, del Giacomo P, Rossolini GM, Tumbarello M. Meropenem/vaborbactam: A next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. Expert Review of Anti-infective Ther. 2020;18(7):643–55. DOI: 10.1080/14787210.2020.1756775.
25. Zhang HL, Cressman L, Lautenbach E. Real-world clinical outcomes of meropenem/vaborbactam for treatment of carbapenem-resistant enterobacterales infections. J Glob Antimicrob Resist. 2021;27:299–302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2021.09.015>.
26. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. Clin Microbiol Infect. 2018;24:133–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.030>.
27. Hayden DA, White BP, Bennett KK. Review of ceftazidime-avibactam meropenem-vaborbactam, and imipenem/cilastatin-relebactam to target *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacterales. J Pharm Technol. 2020;36:202–10. <http://dx.doi.org/10.1177/8755122520934726>.
28. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, 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;7:439–55. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>.
29. Smith JR, Rybak JM, Claeys KC. Imipenem-cilastatin-relebactam: A novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. Pharmacotherapy. 2020;40:343–56.
30. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher LW et al. RESTORE-IMI 1: A multicenter, randomized,

- double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1799–808, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz530>.
31. Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: A review in gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021;81:377–88.
 32. Mansour H, el Ouweini A, Chahine EB, Karaoui LR. Imipenem/cilastatin/relebactam: A new carbapenem β -lactamase inhibitor combination. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78:674–83, <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxab012>.
 33. Fraile-Ribot PA, Zamorano L, Orellana R, del Barrio-Tofiño E, Sánchez-Diener I, Cortes-Lara S, et al. Activity of imipenem-relebactam against a large collection of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and isogenic-lactam-resistant mutants [Internet]. 2020, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02165-19>.
 34. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, double-blind multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;73:e4539–48, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa803>.
 35. Monogue ML, Giovagnoli S, Bissantz C, Zampaloni C, Nicolau DP. In vivo efficacy of meropenem with a novel non-lactam–lactamase inhibitor, nacubactam, against gram-negative organisms exhibiting various resistance mechanisms in a murine complicated urinary tract infection model. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2018;62:e02596–17, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02596-17>.
 36. Mushtaq S, Vickers A, Woodford N, Haldemann A, Livermore DM. Activity of nacubactam (RG6080/OP0595) combinations against MBL-producing enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:953–60.
 37. Barnes MD, Taracila MA, Good CE, Bajaksouzian S, Rojas LJ, van Duin D, et al. Nacubactam enhances meropenem activity against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC. *J Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00432–19, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00432-19>.
 38. Asempta TE, Motos A, Abdelraouf K, Bissantz C, Zampaloni C, Nicolau DP. Meropenem–nacubactam activity against AmpC-overproducing and KPC-expressing *Pseudomonas aeruginosa* in a neutropenic murine lung infection model. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105838, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.10.019>.
 39. Mauri C, Maraolo AE, di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing gram-negatives: A systematic review of in vitro studies and clinical cases. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10, <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10081012>.
 40. Xu T, Guo Y, Ji Y, Wang B, Zhou K. Epidemiology and mechanisms of ceftazidime–avibactam resistance in gram-negative bacteria. *Engineering*. 2021:138–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eng.2020.11.004>.
 41. Chew KL, Tay MKL, Cheng B, Lin RTP, Octavia S, Teo JWP. Aztreonam-avibactam combination restores susceptibility of aztreonam in dual-carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018;62:e00414–418 [consultado 27 Ene 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00414-18>.
 42. Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, Menon SR, Krause KM, et al. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7842–6.
 43. Esposito S, Stone GG, Papaparaskevas J. In vitro activity of aztreonam/avibactam against a global collection of *Klebsiella pneumoniae* collected from defined culture sources in 2016 and 2017. *J Global Antimicrobial Resistance*. 2021;24:14–22.
 44. Bianco G, Boattini M, Comini S, Casale R, Iannaccone M, Cavallo R, et al. Occurrence of multi-carbapenemases producers among carbapenemase-producing Enterobacteriales and in vitro activity of combinations including ceftiderocol, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and aztreonam in the COVID-19 era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2022;41:573–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-022-04408-5>.
 45. Sader HS, Castanheira M, Huband M, Jones RN, Flamm RK. WCK 5222 (cefepime-zidebactam) antimicrobial activity against clinical isolates of gram-negative bacteria collected worldwide in 2015. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2017;61:e00072–17, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00072-17>.
 46. Thomson KS, Abdelghani S, Snyder JW, Thomson GK. Activity of cefepime-zidebactam against multidrug-resistant (Mdr) gram-negative pathogens. *Antibiotics*. 2019;8.
 47. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Vickers A, Woodford N. In vitro activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against Gram-negative bacteria. *J Antimicrobial Chemother*. 2017;72:1373–85.
 48. Khan Z, Iregui A, Landman D, Quale J. Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City medical centres. *J Antimicrobial Chemother*. 2019;74:2938–42.
 49. Karlowsky JA, Hackel MA, Bouchillon SK, Sahm DF. In vitro activity of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against worldwide collected gram-negative bacilli not susceptible to carbapenems [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01676-21>.
 50. Sader HS, Rhomborg PR, Flamm RK, Jones RN, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1696–703.
 51. Vázquez-Ucha JC, Lasarte-Monterrubio C, Guijarro-Sánchez P, Oviaño M, Álvarez-Fraga L, Alonso-García I, et al. Assessment of activity and resistance mechanisms to cefepime in combination with the novel β -lactamase inhibitors zidebactam taniborbactam, and enmetazobactam against a multicenter collection of carbapenemase-producing enterobacteriales. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0167621, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01676-21>.
 52. Hamrick JC, Docquier JD, Uehara T, Myers CL, Six DA, Chatwin CL, et al. VNRX-5133 (taniborbactam), a broad-spectrum inhibitor of serine- and metallo-lactamases, restores activity of cefepime in enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb;64:e01963–2019, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01963-19>.
 53. Abdelraouf K, Almarzoky Abuhussain S, Nicolau DP. In vivo pharmacodynamics of new-generation β -lactamase inhibitor taniborbactam (formerly VNRX-5133) in combination with cefepime against serine- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *J Antimicrobial Chemother*. 2020;75:3601–10.
 54. Kloezen W, Melchers RJ, Georgiou P-C, Mouton JW, Meletiadiis J. Activity of cefepime in combination with the Novel β -lactamase inhibitor taniborbactam (VNRX-5133) against extended-spectrum- β -lactamase-producing isolates in in vitro checkerboard assays. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e02338–2420, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02338-20>.
 55. Tselepis L, Langley GW, Aboklaish AF, Widlake E, Jackson DE, Walsh TR, et al. In vitro efficacy of imipenem-relebactam and cefepime-AAI101 against a global collection of ESBL-positive and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56 [consultado 31 Ene 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.10592>.

56. Belley A, Huband MD, Fedler KA, Watters AA, Flamm RK, Shapiro S, et al. Development of broth microdilution MIC and disk diffusion. Antimicrobial susceptibility test quality control ranges for the combination of cefepime and the novel-lactamase inhibitor enmetazobactam. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019;57:e00607–619 [consultado 31 Ene 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00607-19>.
57. Papp-Wallace KM, Bethel CR, Cailion J, Barnes MD, Potel G, Bajaksouzian S, et al. Beyond piperacillin-tazobactam: Cefepime and AAI101 as a potent-lactam-lactamase inhibitor combination released a global action plan to address. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63:e00105–119 [consultado 31 Ene 2022]. Disponible: <https://doi.org/10.1128/AAC.00105-19>.
58. Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S, Knechtle P. In vitro activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from U.S And European hospitals during 2014-2015. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63:e000514–519 [consultado 31 Ene 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00514-19>.
59. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, Morrisette T, Kebriaei R, Rybak MJ. Cefiderocol: A novel siderophore cephalosporin against multidrug-resistant gram-negative pathogens, Vol. 40. *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2020. p. 1228–47.
60. Jorda A, Zeitlinger M. Pharmacological and clinical profile of cefiderocol, a siderophore cephalosporin against gram-negative pathogens. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:777–91.
61. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin., Vol. 54. *Annals of Pharmacotherapy*. SAGE Publications Inc; 2020. p. 1215–31.
62. Syed YY. Cefiderocol: A review in serious gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021;81:1559–71.
63. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli, Vol. 79 *Drugs*. Springer International Publishing; 2019. p. 271–89.
64. Choi JJ, McCarthy MW. Cefiderocol: A novel siderophore cephalosporin. *Expert Opin Investigat Drugs*. 2018;27:193–7, <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2018.1426745>.
65. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, 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.
66. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An update on eight “new” antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Med*. 2021;10:1068, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10051068>.
67. Kamel NA, Alshahrani MY, Aboshanab KM, El Borhamy MI. Evaluation of the biofire filmarray pneumonia panel plus to the conventional diagnostic methods in determining the microbiological etiology of hospital-acquired pneumonia. *Biology (Basel)*. 2022;11:377, <http://dx.doi.org/10.3390/biology11030377>.
68. Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, El Helali N, Le Monnier A, on behalf the ATB PK/PD study group. Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1457–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-019-03573-4>.
69. Goncette V, Layios N, Descy J, Fripiat F. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: A retrospective cohort study. *J Global Antimicrob Resist*. 2021;26:15–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.015>.