

Rol de nuevos antimicrobianos en el tratamiento de bacterias productoras de carbapenemasas de tipo metalo- β -lactamasas

Role of new antimicrobials in the treatment of metallo- β -lactamase-producing bacteria

Catalina Gutiérrez Ruiz^{1,2}, Felipe Bravo Bravo^{1,2}, María Elvira Simian Marín³, Regina Pérez Pérez⁴, Dona Benadof Fuentes⁵, Loreto Rojas Wettig^{6,7}, Ruth Rosales Chacón⁸, Claudio González Muñoz⁸, Alejandra Sandoval Carmona^{9,10,11}, Luis Bavestrello Fernández¹², Mirta Acuña Ávila¹³, Francisco Zamora Vargas¹⁴, Daniela Pavez Azurmendi^{2,15,16}, en representación del Comité de Antimicrobianos y PROA de Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)

¹Unidad Infectología adultos, Hospital San Juan de Dios, Santiago.

²Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.

³Laboratorio de Microbiología, Hospital del Salvador, Santiago.

⁴Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁵Laboratorio de Microbiología, Hospital Roberto del Río, Santiago.

⁶Unidad de Infectología Hospital Puerto Montt.

⁷Facultad de Medicina, Universidad San Sebastián, sede Patagonia.

⁸Unidad de Farmacia Clínica, Unidad de Paciente Crítico, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

⁹Unidad de Neonatología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

¹⁰Departamento de Pediatría, Universidad de Valparaíso, Valparaíso.

¹¹Comité Consultivo de Infecciones Neonatales SOCHINF.

¹²Clínica Bupa Reñaca, Región Valparaíso.

¹³Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Hospital Roberto del Río, Santiago. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

¹⁴Universidad de Santiago de Chile, Hospital Barros Luco, Santiago.

¹⁵Departamento Pediatría, Facultad de Medicina Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo, Santiago.

¹⁶Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Santiago.

Conflictos de interés: se detallan al final del texto.

Agosto de 2026

Correspondencia a: Catalina Gutiérrez Ruiz
catagutierrezmd@gmail.com

ISSN 0717-6341



Resumen

El incremento global y nacional de Enterobacterales y bacilos gramnegativos no fermentadores productores de carbapenemasas, especialmente de metalo- β -lactamasas (MBL), representa una grave amenaza debido a la pérdida de eficacia de los antimicrobianos convencionales. Este artículo revisa las principales estrategias terapéuticas disponibles y emergentes para abordar estas infecciones de difícil tratamiento. Se analizan la evidencia clínica, los desafíos de laboratorio y el perfil farmacocinético/farmacodinámico de la combinación ceftazidima/avibactam más aztreonam, el nuevo compuesto coformulado aztreonam/avibactam y cefiderocol. El objetivo es ofrecer una perspectiva actualizada que optimice el manejo clínico e individualizado en este complejo escenario epidemiológico.

Palabras clave: Enterobacterales resistentes a carbapenémicos; aztreonam/avibactam; Enterobacterales productores de metalo β -lactamasas.

Abstract

The global and national increase in *Enterobacterales* and carbapenemase-producing nonfermenting Gram-negative bacilli, particularly metallo- β -lactamasases (MBLs), poses a serious threat due to the loss of efficacy of conventional antimicrobials. This article reviews the main available and emerging therapeutic strategies for addressing these difficult-to-treat infections. This review analyzes the clinical evidence, laboratory challenges, and pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of the ceftazidime/avibactam plus aztreonam combination, the newly co-formulated aztreonam/avibactam compound, and cefiderocol. The goal is to provide an up-to-date perspective that optimizes the clinical and individualized management in this complex epidemiological context.

Keywords carbapenem-resistant *Enterobacterales*; aztreonam/avibactam; metallo- β -lactamase-producing *Enterobacterales*.

Abreviaturas

ATM	: Aztreonam
ATM/AVI	: Aztreonam/avibactam
AVI	: Avibactam
BGN	: Bacilos gramnegativos
BLEE	: β -lactamasa de espectro extendido
CAZ	: Ceftazidima
CAZ/AVI	: Ceftazidima/avibactam
CIM	: Concentración inhibitoria mínima
CLSI	: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CRE	: Enterobacterales resistentes a carbapenemasas
ELD	: Dosis de carga extendida
EMA	: <i>European Medicine Agency</i>
EUCAST	: <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
ESCMID	: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FC/FD	: Farmacocinética/farmacodinamia
IIA	: Infección intraabdominal
Join PTA	: Probabilidad conjunta de logro del objetivo
KPC	: Carbapenemasa de <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LD	: Dosis de carga
MBL	: Metallo- β -lactamasas
MER	: Meropenem
NAAS	: Neumonía asociada a la atención de salud
NDM	: <i>New Dehli Metallo-β-Lactamase</i>
NIH	: Neumonía intrahospitalaria
PBP	: <i>Penicillin-Binding Proteins</i>
PROA	: Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos
VIM	: <i>Verona Integron-encoded Metallo-β-lactamase</i>

Introducción

Los bacilos gramnegativos (BGN) productores de carbapenemasas representan una amenaza para la salud pública global, debido a la presencia de enzimas capaces de hidrolizar antimicrobianos carbapenémicos: carbapenemasas de clase A de Ambler (principalmente carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae* - KPC), metalo- β -lactamasas (MBL) de clase B (principalmente MBL de Nueva Delhi - NDM), y algunas carbapenemasas de clase D tipo OXA-48)¹.

Las MBL hidrolizan eficientemente a casi todos los β -lactámicos, además de otras familias de antimicrobianos. Su creciente prevalencia complica la gestión clínica y terapéutica².

Datos internacionales

En el estudio del programa SENTRY (en inglés = centinela)³, se analizó el perfil de sensibilidad de un total de 178.825 cepas de Enterobacterales obtenidos en 199 hospitales de 42 países de todo el mundo durante 20 años (de 1997 a 2016), mediante métodos de referencia de microdilución en caldo. Los Enterobacterales que mostraban resistencia a las cefalosporinas con fenotipo de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) y resistencia a carbapenémicos (CRE, en inglés: *carbapenem-resistant* Enterobacterales), aumentaron significativamente ($P < 0,05$) de 10,3 a 24,0% y de 0,6 a 2,9%, respectivamente. Se observaron tendencias similares en todas las regiones y fuentes de infección. *Klebsiella pneumoniae* fue la principal responsable del aumento de CRE.

Se analizaron los genes que codifican carbapenemasas y se compararon entre 2007-2009 y 2014-2016, revelando cambios críticos en la distribución de carbapenemasas. De las 1.298 cepas de CRE identificadas en ambos periodos, el gen *blaKPC* se mantuvo como el mecanismo predominante, detectándose en 49,7% ($n = 186$) y en 54,2% ($n = 501$), respectivamente. Sin embargo, el hallazgo epidemiológico más importante, fue el comportamiento de las MBL: su prevalencia se triplicó al pasar de 4,3% en el primer período a 12,7% en el segundo, dado principalmente por la diseminación de los genes *blaNDM*.

Así también, el programa de vigilancia ATLAS (en inglés: *Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance*) de la OMS, demostró que la detección de CRE aumentó en las regiones de Asia Pacífico, Europa, Latinoamérica y regiones de Medio Oriente africano⁴.

Datos nacionales

En Chile, el Boletín de Resistencia a Antimicrobianos publicado por el Instituto de Salud Pública (ISP) el año 2022, informó que en *K. pneumoniae*, desde 2012 se observa una tendencia de aumento progresivo en la proporción de cepas resistentes a los carbapenémicos⁵.

Por otra parte, un estudio publicado en el año 2021 por el Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana⁶, demostró que en 61 de los 113 aislados de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, el test Carba NP fue positivo, indicando la producción de alguna carbapenemasa.

Los aislados se separaron en tres grupos: productores de VIM (en inglés: *Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase*) ($n = 29$), productores de KPC ($n = 32$) y no productores de carbapenemasas ($n = 52$). El gen *blaKPC* fue amplificado en 32 aislados (52,5%) y el gen *blaVIM* en 29 (47,5%); en ninguno de ellos se detectó la co-portación de ambos genes.

Datos recientes, donde se estudiaron CRE entre los años 2019 y 2022 en 11 hospitales de Chile, detectaron un total de 1.335 Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, en los cuales hubo un alza de genes de carbapenemasas, desde 11% en el año 2019 a 38% el año 2022. Además, se identificaron 11 aislados productores duales de carbapenemasas, todos con *blaKPC* y *blaNDM*⁷.

Datos publicados por el Hospital San Juan de Dios en Santiago⁸, reportaron 107 aislamientos de CRE, entre julio de 2021 y julio de 2022; de 47 pacientes analizados, el principal aislado fue *K. pneumoniae* (72,3%) y luego *P. aeruginosa* (17%), siendo los tipos de carbapenemasas identificados KPC (80,8%), NDM (17%) y VIM (2%). Otro estudio con datos del mismo hospital⁹ reportó 40 bacteriemias por BGN productores de carbapenemasas desde 2021 al 2023; los microorganismos aislados con más frecuencia fueron: *K. pneumoniae* (82,5%), *Enterobacter cloacae* (5%), *P. aeruginosa* (5%), *Morganella morganii* (2,5%), *Proteus mirabilis* (2,5%) y *Proteus vulgaris* (2,5%). Los mecanismos de resistencia más frecuentes fueron KPC 82,5% y NDM 17,5%. Del total de 40 pacientes, 57,5% falleció durante su hospitalización y 62,5% a los 30 días.

El objetivo de este artículo es revisar las principales alternativas terapéuticas en bacterias productoras de MBL.

Antimicrobianos para el tratamiento de bacterias productoras de metalo-β-lactamasas

Hasta el momento de preparar este documento, de los nuevos antimicrobianos disponibles en Chile, se encontraba la combinación de ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) más aztreonam (ATM) para el tratamiento de infecciones graves por BGN productores de MBL.

La combinación de ceftazidima (cefalosporina de 3° generación con actividad antipseudomónica) más avibactam (inhibidor de amplio rango de serino β-lactamasas, incluyendo clases A, C y algunas clases D, pero inefectivo contra MBL), se encuentra aprobada por la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) para infecciones del tracto urinario (ITU) complicadas, infecciones intraabdominales-IIA (en combinación con metronidazol) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), siendo ineficaz frente a MBL¹⁰.

Avibactam (AVI) es un nuevo inhibidor sintético de unión covalente no β-lactámico de las β-lactamasas. Como resultado de esta unión covalente, se reduce la disponibilidad de la enzima activa para la hidrólisis, lo que impide la inactivación del antimicrobiano β-lactámico coadministrado¹¹. A diferencia de otros inhibidores de las β-lactamasas, AVI establece un enlace reversible entre el compuesto y la enzima; esta reversibilidad facilita el reciclaje de AVI intacto tras la liberación de la enzima. La inhibición de una molécula de β-lactamasa requiere solo de una a cinco moléculas de AVI, y el complejo enzima-inhibidor exhibe una vida media prolongada de hasta siete días, lo que refleja un mecanismo de acción duradero¹.

Por otra parte, ATM es un antimicrobiano activo contra BGN y estable frente a MBL, ya que, gracias a su anillo monobactámico, se une a PBP3 e inhibe de manera irreversible la síntesis del peptidoglicano de la pared celular, ejerciendo un potente efecto bactericida. Sin embargo, no es activo contra β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), ni AmpC.

Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) más aztreonam

Estudios clínicos

Uno de los principales ensayos que evaluó la eficacia de CAZ/AVI más ATM, publicado en el año 2021, correspondió a un estudio observacional prospectivo donde se enrolaron 102 pacientes con bacteriemias. De estos, 82 fueron causadas por microorganismos productores de NDM (79 *K. pneumoniae* y 3 *Escherichia coli*) y 20 por productores de VIM (14 *K. pneumoniae*, 5 *Enterobacter* spp., 1 *M. morganii*). Los resultados mostraron una mortalidad a 30 días de 19% en el grupo CAZ/AVI más ATM comparado con 44% con terapias alternativas¹².

La guía de Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) del año 2022, sugirió este esquema para pacientes con infecciones graves por CRE productores de MBL¹³. Asimismo, la guía de tratamiento de BGN resistentes de IDSA (en inglés: *Infectious Diseases Society of America*) del año 2024, lo sugirió para infecciones fuera del tracto urinario por CRE productoras de MBL tipo NDM u otras MBL¹⁴.

En relación a recomendaciones nacionales, la guía de práctica clínica para el tratamiento de infecciones por BGN del Comité Ampliado de Antimicrobianos de SOCHINF en el año 2024, recomendó el uso de CAZ/AVI más ATM en comparación con otras terapias en adultos hospitalizados con sepsis por BGN productores de MBL¹⁵.

Microbiología

En Chile, un estudio demostró una excelente sensibilidad *in vitro* en Enterobacterales productores de MBL con esta combinación¹⁶.

En relación al testeo de laboratorio, se describen múltiples técnicas de evaluación de la combinación de ambas presentaciones de antimicrobianos, pero no existe un método práctico y fácilmente disponible para evaluarlo. Los métodos de difusión en disco y tiras epsilométricas combinadas pueden ser subjetivos y están poco estandarizados; además, los resultados varían según los procedimientos utilizados, los lectores y los fabricantes de los reactivos¹⁷.

El CLSI (en inglés: *Clinical and Laboratory Standards Institute*) M100, en su edición 2024 publicó la metodología por elución de disco en caldo, técnica que resulta difícil de implementar en un laboratorio clínico, es costoso, y cuya lectura puede ser subjetiva y operador dependiente. Más aún, no se puede utilizar para *P. aeruginosa*, ya que solo está validado para Enterobacterales y *Stenotrophomonas maltophilia*¹⁴.

Un mes antes de la publicación de CLSI, el ISP lanzó las recomendaciones para el estudio de sinergia de CAZ/AVI más ATM, indicando cinco técnicas verificadas por ellos: *tiras de gradiente paralelas*, *tiras de gradiente cruzadas*, *disco difusión con achatación de halo*, *elución con discos* y *elución con discos modificada*. Un trabajo reciente comparó el rendimiento de cuatro métodos: *apilamiento de discos (DS)*, *apilamiento de tiras de difusión en gradiente (SS)*, *método de proximidad tira-disco (strip-disk)* y *elución con discos (BDE)* (en inglés *Broth Disk Elution*) contra la

microdilución en caldo de referencia y concluyó que la BDE fue el único método que superó el rendimiento aceptable de más de 90% de precisión y reproducibilidad¹⁸.

Dosis en Medicina adultos. La dosis utilizada de ambas presentaciones, con función renal conservada, es de 2,5 gramos cada ocho horas intravenoso (IV) de CAZ/AVI, más ATM 2 gramos cada ocho horas IV, en infusión de al menos tres horas, de forma concomitante¹⁴.

Experiencia en Pediatría

En marzo de 2019, la FDA autorizó el uso de la combinación CAZ/AVI en pacientes pediátricos a partir de los tres meses de edad en IIA complicadas (asociadas a metronidazol) y en ITU complicada, incluyendo pielonefritis¹⁹⁻²¹. Posteriormente, en 2020, la EMA (en inglés: *European Medicine Agency*) otorgó la aprobación equivalente, añadiendo la indicación específica para infecciones por BGN aeróbicos en pacientes pediátricos con opciones terapéuticas limitadas²².

El uso de CAZ/AVI como terapia de rescate se ha extendido de manera progresiva a lactantes bajo tres meses de edad y neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer²³. Hasta la fecha, existe una única serie retrospectiva de casos en seis recién nacidos prematuros (mediana de edad gestacional de 26 + 3 semanas) con infecciones sistémicas por patógenos gramnegativos multidrogorresistentes/resistencia extensa a drogas (MDR/XDR). Se analizó el uso de CAZ/AVI: tres de estos pacientes recibieron el fármaco como monoterapia y tres en combinación con colistina o ATM. Se alcanzó una tasa de curación clínica de 83,3%²³. Posteriormente, una cohorte prospectiva multicéntrica evaluó un total de 46 pacientes (recién nacidos desde 26 semanas de edad gestacional de nacimiento y 3 meses de edad postnatal). Ningún paciente presentó infecciones por BGN resistentes. Veinticinco neonatos iniciaron tratamiento hasta la confirmación microbiológica con el fin de evaluar farmacocinética, tolerancia y seguridad, y los restantes 21 pacientes, continuaron con el tratamiento luego de la confirmación microbiológica, evaluándose en forma adicional mortalidad y cura microbiológica. Este trabajo permitió establecer dosis e intervalos en esta población (Tabla 2)²⁴, y con ello, se logró la aprobación por parte de la FDA/EMA a partir de la edad gestacional ≥ 31 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes reportados en Neonatología fueron elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, aumentos de la creatinina sérica, hipomagnesemia y trombocitopenia leve, todos de carácter reversible tras la suspensión del fármaco^{23,24}.

Por otra parte, ATM se encuentra aprobado para su uso en pacientes pediátricos por la FDA en forma sistémica e inhalada^{25,26}, con buen perfil de seguridad y eficacia en niños en ITU²⁷, infecciones respiratorias y del sistema nervioso central²⁸. Existe amplia experiencia de su uso en los años 90 en pacientes con fibrosis quística e infecciones por *P. aeruginosa* como también en población neonatal como terapia empírica para sepsis precoz o tardía en combinación con ampicilina, con el objetivo de evitar el uso de aminoglucósidos^{29,30}. Posteriormente, fue desplazado debido a la emergencia de BLEE.

La combinación de CAZ/AVI más ATM se recomienda en pacientes pediátricos para infecciones causadas por BGN productores de MBL con dosis según edad gestacional en recién nacidos y según peso en niños mayores (Tabla 2). Un estudio local efectuado en el Hospital Clínico de la Universidad Católica, retrospectivo, en 43 niños (de 0 a 18 años) con infecciones por BGN productores de carbapenemasas (22 MBL) mostró utilidad con el uso de la combinación de CAZ/AVI más ATM y sinergia en los casos testeados. En su mayoría los pacientes fueron inmunocomprometidos, hospitalizados en UCI y con bacteriemias³¹.

Aztreonam/avibactam (ATM/AVI)

Es un antimicrobiano desarrollado por una iniciativa europea público-privada, aprobado en abril de 2024 por la EMA y en 2025 por la FDA³².

Estudios clínicos

El estudio REVISIT (del grupo de estudio REVISIT)³³ fue un ensayo de Fase 3, multinacional, prospectivo, randomizado y abierto, con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de ATM/AVI (con o sin metronidazol) en comparación con meropenem (MER) (asociado o no con colistin) randomizados 2 : 1, en el tratamiento de infecciones graves causadas (o de presunta etiología) por BGN, incluyendo productores de MBL. Incorporó a adultos hospitalizados con diagnósticos de IIA complicada, neumonía intrahospitalaria (NIH) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM). El resultado primario definido fue la curación clínica a los 28 días y los resultados secundarios fueron sobrevida a 28 días, seguridad, curación clínica por tipo de infección y respuesta microbiológica. Dentro de los resultados, 271 (67%) pacientes tuvieron BGN identificados, de los cuales 93% eran Enterobacterales; de estos 9 (3%), eran productores de serino carbapenemasas y 10 (3,6%) de MBL. De los Enterobacterales, 90% demostraron CIM 0,25 mg/mL, y todos demostraron CIM < 8 mg/mL para ATM/AVI.

La cura clínica fue similar con ATM/AVI comparada con MER, 68 vs 65%. La mortalidad fue de 4% vs 7%, y la respuesta microbiológica global fue similar, 76% vs 74%. En los pacientes con infecciones por CRE productoras de MBL, la cura clínica con ATM/AVI fue de 28% (2/7) en comparación con 66% con MER (2/3). La respuesta microbiológica fue de 50% (2/4) para ATM/AVI y 0% (0/1) para MER. Estos resultados están limitados por el tamaño de muestra, a lo que se suma que en el grupo ATM/AVI 6 de 7 pacientes habían presentado falla a tratamientos previos. No hubo eventos adversos graves asociados al tratamiento con ATM/AVI³³.

El estudio ASSEMBLE NCT03580044 fue un ensayo multicéntrico prospectivo, randomizado y abierto de Fase 3 para evaluar eficacia y seguridad, cuyo objetivo fue comparar ATM/AVI (con o sin metronidazol) versus la mejor terapia disponible en infecciones graves causadas por BGN productores de MBL.

El resultado primario perseguido fue la curación clínica a los 28 días y el resultado secundario la sobrevida a 28 días, seguridad y respuesta microbiológica. Se desarrolló entre diciembre de 2020 y enero de 2023, cuando cerró por falta de reclutamiento. Su objetivo era reclutar 60 pacientes; sin embargo, solo se enrolaron 15 en la randomización y 14 en el análisis final. Los resultados microbiológicos y clínicos de ATM/AVI fueron similares, y el análisis detallado por patógeno fue: Enterobacterales 50%, *P. aeruginosa* 0%, *S. maltophilia* 33%. La mortalidad por todas las causas a los 28 días fue de 8% para ATM/AVI comparada con 33% con la mejor terapia disponible.

No hubo ningún efecto adverso grave relacionado al tratamiento y 17% de los pacientes tuvieron elevación de transaminasas en ATM/AVI³⁴. La Tabla 1 resume los resultados de los estudios Fase 3.

Microbiología

Estudios *in vitro* han demostrado 99,7% de sensibilidad a ATM/AVI en Enterobacterales, por microdilución en caldo e inhibidos con punto de corte < 8 mg/mL³⁵.

En cuanto a la sensibilidad en Enterobacterales productores de MBL, se demostró 86% de susceptibilidad por microdilución en caldo; los 9 aislados no susceptibles fueron *E. coli*, con posible polimorfismo en la PBP-3³⁶.

La actividad de ATM/AVI contra *P. aeruginosa* es variable; en un estudio de cepas aisladas de pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos (UCI) y no UCI inhibió 78,0 y 81,9% de los aislados, respectivamente, lo cual fue menor que la actividad de CAZ/AVI (96,3-97,6%), imipenem/relebactam (97,1-98%), meropenem/vaborbactam (90-94,3%) y colistín (> 99,7%) contra este patógeno. Esto se atribuye principalmente a mecanismos de resistencia distintos de los observados en Enterobacterales, incluyendo bombas de eflujo y la pérdida de porinas como OprD³⁷.

Actualmente no existen puntos de corte clínicos validados para ATM/AVI en *P. aeruginosa*. El uso de los puntos de corte de la CIM para monoterapia con ATM (CLSI: $S \leq 8 \mu\text{g/mL}$; EUCAST: $S \leq 0,001 \mu\text{g/mL}$) como criterios sustitutos sigue sin estar validado y puede llevar a una falsa susceptibilidad.

En contraste con su actividad frente a Enterobacterales, ATM/AVI demuestra una pobre actividad *in vitro* contra bacterias anaerobias estrictas; estudios realizados en 341 aislados clínicos anaerobios estrictos, incluyendo *Bacteroides fragilis* y *Clostridioides difficile*, demostraron valores de $\text{CIM}_{90} > 64 \mu\text{g/mL}$,

confirmando que no es una opción terapéutica para infecciones por estos microorganismos³⁸.

El CLSI publicó puntos de corte para Enterobacterales el presente año; sin embargo, las recomendaciones para CIM y disco serían útiles para la indicación de ATM/AVI, no así para la combinación CAZ/AVI más ATM, lo que es un desafío para nuestro país, que aún no tiene ampliamente disponible este antimicrobiano³⁹. Existen consideraciones, tanto para los discos como para el uso de tiras episilométricas de ATM/AVI al compararlos con el método de referencia (microdilución en caldo)⁴⁰.

Farmacocinética (FC) y farmacodinámica (FD)

El comportamiento farmacocinético de ATM/AVI se ha investigado en ensayos de Fase 1 y 2, abarcando diversas dosis. La mayoría de los inhibidores de β -lactamasas, tienen poca o ninguna actividad contra los patógenos bacterianos; por lo tanto, su FD se cuantifica mediante la concentración umbral (C_t), que se define como la concentración necesaria para restaurar la actividad de los β -lactámicos⁴¹. A modo de ejemplo, si la concentración del inhibidor de la β -lactamasa cae por debajo del C_t , la concentración del inhibidor presente será insuficiente para prevenir la hidrólisis del β -lactactámico.

La concentración libre de AVI es la concentración no unida a las proteínas plasmáticas sanguíneas y representa 92-93% de la concentración total en sangre. El índice clave FC/FD para el AVI es el porcentaje de tiempo durante el cual las concentraciones del fármaco libre superan una concentración umbral ($\% \text{fT} > C_t$), siendo la C_t de 2,5 $\mu\text{g/mL}$ en combinación con ATM.

Datos *in vitro* e *in vivo* han revelado que la eficacia clínica de AVI en combinación con ATM se produce cuando las concentraciones de AVI son mayores a 2,5 $\mu\text{g/mL}$ durante $\geq 50\%$ del intervalo de dosificación ($\text{fT} > C_t = 50\%$) (Figura 1)⁴².

Al igual que para otros β -lactámicos, el parámetro FC/FD de ATM históricamente ha sido el porcentaje del tiempo durante el cual las concentraciones libres superan la CIM de la bacteria, abreviándose como $\text{fT} > \text{CIM}$ ⁴³. Su valor es similar al de las cefalosporinas y, a partir de los estudios históricos y nueva evidencia, se ha fijado en 60% $\text{fT} > \text{CIM}$ para su actividad en esta combinación.

El término “Join Probability of Target Attainment” (Join PTA) o Probabilidad Conjunta de Logro del Objetivo se refiere a la probabilidad de alcanzar los objetivos FC/FD (PTA) tanto del β -lactámico como del inhibidor de la β -lactamasa. Los objetivos de PTA conjunta de ATM y AVI de 60% $\text{fT} > 8 \mu\text{g/mL}$ y de 50% $\text{fT} > 2,5 \mu\text{g/mL}$, respectivamente, se utilizaron para seleccionar

Tabla 1. Estudios fase 3 de ATM/AVI

Estudio	Antimicrobiano	Infección	Comparador	Desenlace principal
REVISIT	ATM-AVI en (monoterapia y en asociación con metronidazol)	IIA, NAVM, NIH	Meropenem (monoterapia o con asociación con colistín)	Cura clínica 68,5 vs 65,7%
ASSEMBLE	ATM-AVI (en monoterapia y en asociación con metronidazol)	IIA, NIH, NAVM, ITU complicada y bacteriemia	Mejor terapia disponible	Cura clínica 41 vs 0%

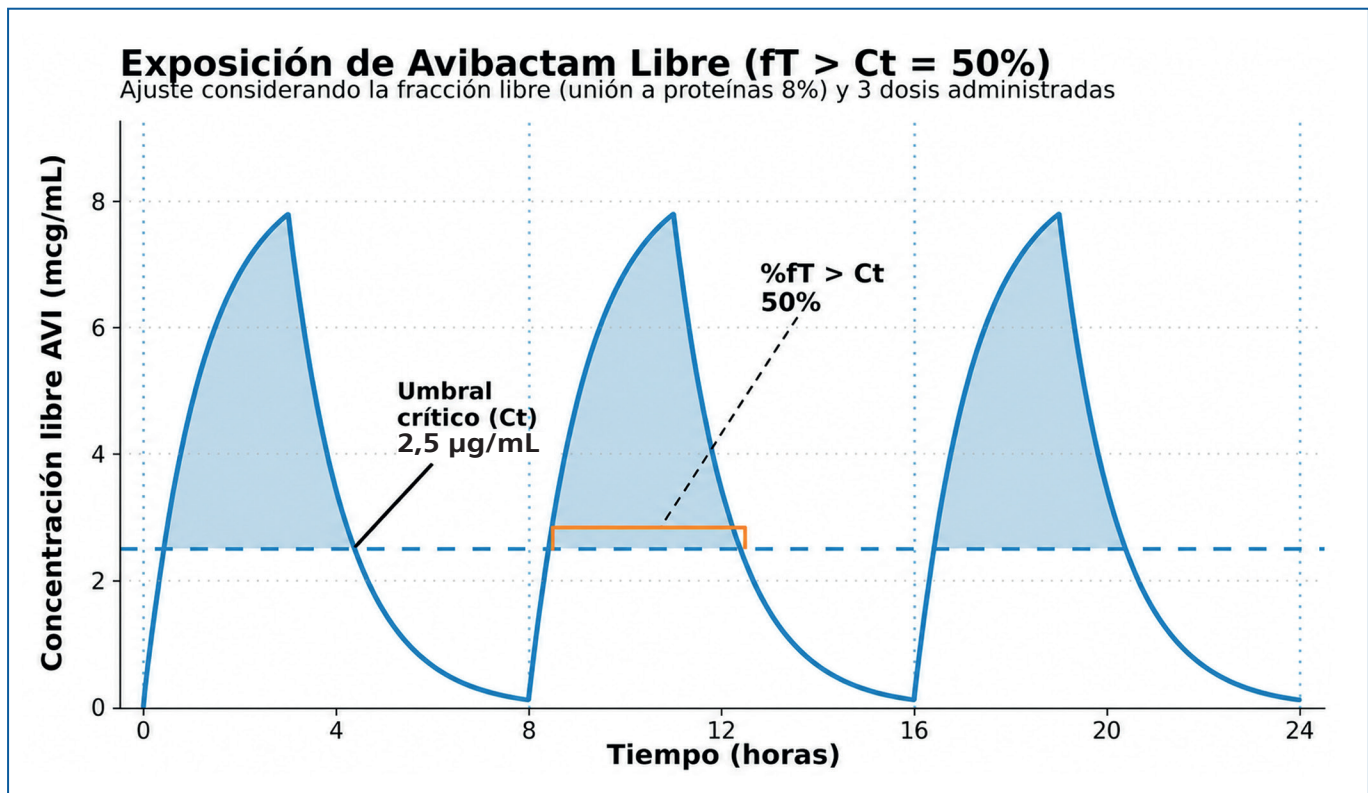


Figura 1. (Autoría QF Claudio González, a través de software RStudio) Perfil farmacocinético simulado de avibactam y consecución del objetivo terapéutico $fT > Ct = 50\%$ en régimen de infusión prolongada de tres horas. El gráfico ilustra la dinámica temporal de las concentraciones plasmáticas libres de avibactam (asumiendo una fracción no unida a proteínas de 92%) a lo largo de tres intervalos posológicos consecutivos. La simulación modela una administración mediante infusión intravenosa intermitente de tres horas en un paciente con función renal conservada. La línea horizontal discontinua demarca la concentración umbral crítica (Ct) de 2,5 mg/mL requerida para la inhibición enzimática. El área sombreada y la métrica acotada (celeste) evidencian que el esquema analizado alcanza de manera exacta el objetivo farmacodinámico estandarizado, manteniendo la exposición del fármaco por encima del umbral durante 50% del intervalo de dosificación ($fT > Ct = 50\%$).

los regímenes de dosificación que se utilizarían en ensayos posteriores⁴⁴. Su objetivo era proporcionar recomendaciones de dosificación que alcanzaran > 90% de PTA conjunta a una CIM de 8 $\mu\text{g/mL}$ para ATM.

La seguridad y optimización posológica de ATM/AVI se estableció a partir de ensayos clínicos secuenciales y modelado poblacional⁴⁵.

El estudio de Fase 1 en adultos sanos con función renal normal determinó que infusiones de una hora de ATM/AVI causaban elevaciones transitorias de transaminasas, lo que motivó el rediseño estratégico de los regímenes. Esto condujo a la implementación de una dosis de carga (en inglés: LD, *loading dose*) seguida inmediatamente de una dosis de carga extendida (ELD) (dosis inmediatamente administrada tras la dosis de carga en infusión de tres horas) y luego la dosis de mantención habitual, para maximizar la probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) y mitigar la toxicidad hepática. Posteriormente, en la Fase 3 la LD y la ELD se combinaron en una única administración de tres horas para prevenir errores de administración dada la complejidad del esquema previo.

El ensayo Fase 2a (REJUVENATE) validó el análisis de PTA y la seguridad de ATM/AVI⁴⁶. Para optimizar la PTA conjunta a > 90% (CIM de 8 $\mu\text{g/mL}$) en pacientes con función renal normal, se incrementó la LD de ATM/AVI a 500/167 mg. Estos análisis sustentaron directamente las dosis utilizadas en los ensayos posteriores pivotales de Fase 3 (REVISIT y ASSEMBLE).

Posteriormente, el modelo de Xie y cols., respaldó los regímenes aprobados, demostrando exposiciones consistentes en pacientes con función renal normal. Además de la importancia esperable del peso y la función renal sobre el cumplimiento del *Join* PTA, se observó que el tipo de infección influyó sobre el aclaramiento y el volumen de distribución, observándose menores exposiciones en pacientes con infección intraabdominal complicada y NAVM. A pesar de la sólida evidencia de la dosificación para la combinación ATM/AVI aún existen poblaciones insuficientemente representadas en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, como los pacientes con insuficiencia renal grave, aclaramiento renal aumentado, embarazo, obesidad mórbida y los pacientes en terapia de reemplazo renal.

Dosis

Se encuentran coformulados en razón 3:1. Las dosis sugeridas son una carga de 2,67 gr IV (ATM 2 gr - AVI 0,67 gr) en tres horas, y luego dosis de mantención de 2 gr cada 6 horas IV (ATM 1,5 gr - AVI 0,5 gr).

En relación con la sugerencia de dosis de carga en pacientes adultos y con función renal normal, existe la inquietud de su requerimiento, ya que complejiza la administración y genera un mayor consumo de frascos-ampollas del producto, lo que pudiera representar un desperdicio de recursos, especialmente en ambientes en que estos son limitados.

En el artículo de Fromage y cols.⁴⁷, a través de un modelo de Simulación de Montecarlo, usando el modelo de Xie y cols.⁴⁸, y un *target* exigente para ATM (100% fT > CIM) y 50% fT > CIM para AVI, pero sin evaluar el logro del PTA de la combinación, se demostró que, la dosis de carga inicial reducida (de 1,5/0,5, es decir 1 frasco-ampolla) en vez de 2/0,67 (que en la práctica significa dos frascos-ampollas), solo tuvo un efecto de corta duración sobre la exposición inicial y no afectó a los parámetros FC y FD.

Sus autores comentaron, sin embargo, que dentro de sus limitaciones se encuentran las propias de las simulaciones, ya que las bases de datos no son completamente construidas a partir de poblaciones de pacientes infectados. Además, se trata de concentraciones plasmáticas y no tisulares, los cuales podrían modificarse según valores variables de unión a proteínas del ATM (entre 42 y 62%), alterando las concentraciones de fármaco libre disponible y falta además la validación clínica de los datos⁴⁷.

Otro estudio reafirmó estos hallazgos en pacientes con función renal normal y propuso que pacientes con aclaramientos de creatinina de 51-80 mL/min también podrían obviar la carga⁴⁹.

Estos interesantes resultados deben tomarse con cautela, ya que son basados en modelos cinéticos matemáticos y aún no tienen evaluación clínica, sobre todo en escenarios como infecciones de alto inóculo, bacterias con CIM altas e hipoalbuminemia.

Información disponible en Pediatría

En la actualidad, no existe aprobación regulatoria para el uso de la combinación de ATM/AVI en la población menor a 18 años. Sin embargo, se encuentran en desarrollo ensayos clínicos específicos diseñados para evaluar el comportamiento farmacocinético, la dosificación y la seguridad en niños. El estudio clínico 4778-1, consiste en un ensayo de Fase 2a, multinacional, controlado con comparador y con evaluador ciego, diseñado para investigar la FC, seguridad y tolerabilidad de la combinación de ATM/AVI por vía intravenosa (con o sin metronidazol) en pacientes hospitalizados, entre 9 meses y 18 años de edad, con sospecha o confirmación de infecciones graves causadas por BGN, incluyendo bacteriemias, neumonías nosocomiales e IIA complicadas⁵⁰. El estudio clínico 4778-2 (NCT06462235) es un ensayo clínico de Fase 2a, abierto y no aleatorizado, que pretende reclutar a lactantes y neonatos desde el nacimiento hasta los 9 meses de edad (incluyendo recién nacidos prematuros)⁵¹.

Cefiderocol

Es una cefalosporina de cuarta generación siderófora aprobada por la FDA para infección del tracto urinario complicada en adultos, neumonía asociada a la atención en salud (NAAS) y NAVM causadas por BGN.

Cefiderocol es transportado activamente al espacio periplásmico de las BGN, a través de sus propios canales de hierro (imitando los sideróforos bacterianos, como un caballo de Troya); además, ingresa mediante difusión pasiva a través de los canales de porinas de la membrana externa. Posteriormente cefiderocol se une a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs), principalmente PBP3 del peptidoglucano e inhibe la síntesis de la pared celular, causando la muerte celular⁵².

Este mecanismo de entrada le confiere estabilidad frente a todas las β -lactamasas de Ambler (A-D), incluidas las MBL; mantiene una potente actividad contra Enterobacterales multidrogoresistentes, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. maltophilia*.

Estudios clínicos

El estudio APEKS-NP, (acrónimo en inglés para *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Stenotrophomonas Nosocomial Pneumonia*), publicado en el año 2021, fue un estudio Fase 3 randomizado, doble ciego y de no inferioridad en 17 países que incluyó adultos hospitalizados con NAAS y NAVM por BGN; 148 recibieron cefiderocol (2 gramos en infusión de tres horas cada ocho horas) y 152 recibieron meropenem 2 gramos cada ocho horas por 7-14 días. Todos los pacientes recibieron linezolid por al menos cinco días. Los microorganismos involucrados incluyeron *K. pneumoniae* (32%), *P. aeruginosa* (16%), *A. baumannii* (16%), y *E. coli* (14%) que no producían carbapenemasas. La mortalidad por todas las causas a los 14 días fue de 12,4% con cefiderocol (18/145) y 11,6% con meropenem (17/146), cumpliendo la hipótesis de no inferioridad⁵³.

El estudio CREDIBLE evaluó el uso de cefiderocol en comparación con la mejor terapia disponible. Fue un estudio multicéntrico y randomizado que incluyó pacientes con neumonía nosocomial, infección del tracto sanguíneo o sepsis e ITU complicada. Se randomizaron 101 pacientes a cefiderocol (de estos, 85 recibieron monoterapia) y 51 a la mejor terapia disponible. Los microorganismos más frecuentes fueron *A. baumannii* (46%), *K. pneumoniae* (33%) y *P. aeruginosa* (19%). En pacientes con neumonía nosocomial la cura clínica se logró en 50% (20/40) en el grupo de cefiderocol y 53% (10/19) en el grupo de mejor terapia disponible; en pacientes con ITS o sepsis, la cura clínica se logró en 43% (10/23) en el grupo cefiderocol y 43% (6/14) en el grupo de la mejor terapia disponible y para pacientes con ITU complicada, la erradicación microbiológica fue lograda en 53% (9/17) del grupo cefiderocol y 20% (1/5) en el grupo de la mejor terapia disponible.

El 34% (34/101) de los pacientes que recibieron cefiderocol y 9/49 (18%) de los que recibieron la mejor terapia disponible fallecieron a los 28 días; una muerte (del grupo mejor terapia disponible) fue considerada relacionada con el fármaco del estudio⁵⁴.

Microbiología

Este antimicrobiano no está disponible en nuestro país, por lo que no se testea de rutina en todos los laboratorios clínicos. Existen puntos de corte desde el año 2019 en el CLSI solo de CIM⁵⁵, habiéndose agregado puntos de corte por disco difusión en el año 2021⁵⁶.

Farmacocinética y farmacodinamia

Desde el punto de vista farmacodinámico, el índice FC/FD que mejor se correlaciona con eficacia en modelos preclínicos y que sustenta las simulaciones de PTA es el porcentaje del intervalo de dosificación en el cual la concentración plasmática libre del antimicrobiano supera la CIM del patógeno (%f T>CIM)^{57,58}.

El porcentaje fT>CIM medio de cefiderocol necesario para lograr una reducción de 1 log10 frente a 10 cepas de *Enterobacteriaceae* y 3 cepas de *P. aeruginosa* en los modelos de infección en muslo de ratón, fue de 73,3 y de 77,2%, respectivamente; mientras que, en modelo pulmonar, fue de 64,4% para *Enterobacteriaceae* y 70,3% para *P. aeruginosa*⁵⁸.

Respecto a su comportamiento FC, cefiderocol presenta un perfil lineal y predecible a través de un amplio rango de dosis clínicas⁵⁹. Su volumen de distribución oscila entre 13,5 y 18 litros, lo cual es congruente con una distribución principal en el líquido extracelular, presentando además una unión moderada a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, en torno a 40-60%⁶⁰. En cuanto a su penetración tisular, el fármaco alcanza concentraciones medibles y potencialmente terapéuticas en líquido de fluido epitelial pulmonar, lo que justifica su eficacia clínica en neumonías⁶¹. Su degradación metabólica hepática es mínima⁵². Su excreción ocurre de forma casi exclusiva a través de los riñones, eliminándose de manera inalterada en la orina en valores sobre 90% de una dosis administrada en pacientes con función renal normal, y presenta una vida media de eliminación terminal corta que ronda las dos a tres horas⁵².

Kawaguchi y cols., construyeron un modelo FC poblacional de tres compartimientos con 3.427 concentraciones de 91 sujetos no infectados y 425 pacientes infectados con neumonía, bacteriemia/sepsis e ITU⁶². En todos los grandes modelos analizados, la función renal –estimada por diversas fórmulas como Cockcroft-Gault o eGFR– se consolida repetidamente como la covariable más importante y el principal determinante para calcular el aclaramiento sistémico del fármaco⁶³. Adicionalmente, covariables clínicas como el peso corporal total y el estado o sitio de la infección afectan los volúmenes de distribución y el aclaramiento⁶². Por otro lado, un modelo bicompartimental reciente diseñado específicamente para pacientes críticamente enfermos internados en UCI subraya la importancia crítica de evaluar las concentraciones de albúmina sérica⁶⁴. En la hipoalbuminemia muy acentuada, las decisiones posológicas óptimas en este entorno de alta complejidad deben considerar que la albúmina condiciona la relación concentración total/libre y puede hacer insuficiente interpretar solo concentraciones totales⁶⁴.

Dosis

La dosis en personas con función renal conservada, es de 2 gramos cada 8 horas en infusión de tres horas

Información disponible para Pediatría

No existe aprobación aún para su uso en niños. Un estudio multicéntrico con 53 pacientes investigó el perfil FC, seguridad y tolerabilidad de cefiderocol en lactantes y niños mayores, definiendo su dosis por peso (Tabla 2) y sin demostrar eventos adversos serios⁶⁵. Actualmente se encuentra en desarrollo un ensayo clínico Fase 2 en pacientes pediátricos (de 3 meses a 18 años) hospitalizados con infecciones por BGN con foco urinario y pulmonar⁶⁶. En la literatura médica se encuentra publicada experiencia sobre su uso exitoso *off label* en infecciones graves por BGN multirresistentes en recién nacidos y niños mayores⁶⁷.

Discusión

Con relación a los nuevos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones graves por bacterias productoras de MBL, la combinación de CAZ/AVI más ATM posee la mayor cantidad de datos clínicos que apoyan su utilización. Un modelo *in vitro*, además, demostró la superioridad de la combinación CAZ/AVI más ATM en dosis de 8 g/día, con mayor actividad bactericida inicial y sostenida durante siete días en NDM-1⁶⁸.

Ceftazidima tendría un rol importante en PBP3 (al igual que ATM), PBP1a, PBP1b y PBP2; además se discute si CAZ podría escapar sin hidrólisis por NDM en algunos casos, y mantener actividad en presencia de PBP-3 mutada (por ejemplo, en *E. coli* con inserción del aminoácido 4 en PBP3).

En cuanto a ATM/AVI, es una muy buena opción para uso dirigido en infecciones monomicrobianas por Enterobacterales productores de MBL; sin embargo, hasta la publicación de esta revisión, presenta menos datos en estudios clínicos.

La actividad de ATM/AVI frente a *P. aeruginosa* es más limitada, ya que AVI no restaura significativamente la actividad de ATM contra cepas multirresistentes de esta especie.

La dosificación requiere una carga y luego dosis de mantención cada seis horas; esta carga implica eliminar parte de un frasco-ampolla y, como fuera comentado previamente, si bien hay estudios en que, en base a simulaciones, han demostrado que esta carga no sería indispensable en pacientes adultos con función renal normal, esto aún no ha sido validado en estudios clínicos. Como Comité de Antimicrobianos y PROA de SOCHINF, sugerimos utilizar la dosis de carga siempre en situaciones clínicas de mayor gravedad, hasta contar con mayor evidencia clínica.

Sobre los efectos adversos reportados, debe tenerse precaución con la elevación de transaminasas (la cual sería transitoria, mejorando tras el retiro de ATM/AVI).

Una perspectiva reciente⁶⁹ que comparó el uso de CAZ/AVI más ATM versus ATM/AVI, comentó que ATM/AVI aseguraría una co-exposición fija y predecible de ATM y AVI, minimizando el riesgo de asincronía FC inherente a la administración de CAZ/AVI con ATM por separado; esto también podría producirse por

Tabla 2. Dosis intravenosa de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes productores de metalo β lactamasas en población pediátrica y neonatal

Antimicrobiano	Dosis estándar	Dosis específica
Ceftazidima/avibactam* Aprobación FDA/EMA (uso <i>off label</i> desde RNPT $\geq$ 26 semanas)	Ceftazidima/avibactam (20, 21, 24, 74): RNPT $\geq$ 31 semanas, < 29 ddv: 20 mg/kg(CAZ)/5 mg/kg (AVI)/dosis; c/8 hrs RNT < 29 días: 20 mg/kg(CAZ)/5 mg/kg (AVI)/dosis; c/8 hrs RNT $\geq$ 29 días – < 3 meses: 30 mg/kg(CEFTA)/7,5mg/kg (AVI)/dosis; c/8 hrs 3 – 6 meses: 40 mg/kg(CAZ)/10 mg/kg (AVI)/dosis; c/8h hrs > 6 meses – < 40 kg: 50 mg/kg(CAZ)/12,5 mg/kg (AVI)/dosis; c/8 hrs $\geq$ 40 kg: 2,5 gramos (2 gramos CAZ y 0,5 gramos AVI) c/8 hrs	Infusión en tres horas en infecciones graves SNC: dos horas.
Aztreonam**	RNPT < 2kg (29) $\leq$ 7 días: 30 mg/kg/dosis; c/12 hrs 8-28 días: 30 mg/kg/dosis; c/8 hrs RNT (74) < 7 días: 20 mg/kg/dosis; c/8 hrs < 1 m: 30 mg/kg/dosis; c/8 hrs $\geq$ 1 m: 30-40 mg/kg/dosis; c/6-8 hrs (dosis máx: 8 gramos/día)	FQ: 200 mg/kg cada 6 horas Infusión IV 3 hrs
Cefiderocol (75)	EG < 32 semanas: < 2meses: 30 mg/kg/dosis; c/8 hrs 2 – < 3 meses: 40 mg/kg/dosis; c/8 hrs EG $\geq$ 32 semanas: < 2meses: 40 mg/kg/dosis; c/8 hrs 2 – < 3 meses: 60 mg/kg/dosis; c/8 hrs 3 meses-18 años: (65) < 34 kg: 60 mg/kg/dosis; c/8 hrs (dosis máx: 2 gramos) $\geq$ 34 kg: 2 gramos c/8 hrs	Infusión IV 3 hrs

*CrCl > 50 ml/min/1,73 m². CrCl: *clearance* de creatinina; RNT: recién nacidos término; FQ: fibrosis quística; RNPT: recién nacido pretérmino; EG: edad gestacional; EPN: edad post natal. **Administración simultánea CAZ/AVI y aztreonam con llave de tres pasos (Y) en tres horas

quiebres de stock de uno u otro fármaco y el error en la prescripción médica. Sin embargo, la eficacia de ATM/AVI podría verse influida por mecanismos de resistencia específicos del microorganismo y variables farmacológicas.

La guía reciente de terapia antimicrobiana en BGN resistentes de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas⁷⁰, sugiere para el tratamiento de Enterobacterales productores de NDM, el uso de ATM/AVI y cefiderocol como esquemas preferidos. Si ATM/AVI no está disponible, recomiendan CAZ/AVI más ATM como alternativa; mencionan también evaciclina y tigeciclina como opciones en caso de infecciones que no comprometan el tracto sanguíneo o tracto urinario. Esta recomendación estaría dada principalmente para NDM-E, cuyos datos de vigilancia han demostrado susceptibilidad sobre 95% a ATM/AVI. Los autores comentan que aunque no existen estudios clínicos comparativos, la información disponible no favorece ningún régimen sobre otro, al comparar ATM/AVI con CAZ/AVI más ATM⁷⁰.

Desde el punto de vista FC/FD, en el estudio de Xie y cols., fue evaluado en cumplimiento el *Join* PTA de la combinación CAZ/AVI más ATM en el estado estacionario⁴⁸. Los autores encontraron que no puede considerarse FC/FD equivalentes ATM/AVI a los esquemas de CAZ-AVI más ATM, ya que alcanzaron PTA conjunta < 85%, principalmente por exposición insuficiente a AVI.

Adicionalmente, en pacientes con insuficiencia renal, ceftazidima, a pesar de los ajustes de dosis, podría aportar un riesgo clínicamente relevante de toxicidad, incluyendo encefalopatía, mioclonías, convulsiones o coma⁷¹.

En simulaciones FC/FD recientes, la administración de CAZ/AVI 2,5 gr. cada seis horas se asoció con cumplimiento del *Join* PTA, pero asociado a concentraciones de CAZ superiores al umbral propuesto de neurotoxicidad (> 80 mg/L), especialmente en pacientes con función renal reducida⁷². Por tanto, la intensificación de este esquema debe realizarse con cautela, ajuste según función

renal, vigilancia de manifestaciones neurológicas y consideración de monitorización terapéutica cuando esté disponible.

En ausencia de ensayos comparativos directos, la selección del régimen debería considerar la función renal, el foco infeccioso y la viabilidad de mantener una exposición adecuada al inhibidor de β -lactamasa (AVI) y a ATM.

Como última opción, se encuentra cefiderocol, antimicrobiano que no se encuentra disponible en Chile, y que, hasta la fecha, se recomienda en pacientes sin otras alternativas de tratamiento, debido al aumento de mortalidad en el estudio CREDIBLE (la cual fue principalmente en el grupo de pacientes con infecciones por *A. baumannii*); además, se debe tener en consideración que es inactivo frente a cóceas grampositivas y bacterias anaerobias estrictas.

En cuanto al uso apropiado de los antimicrobianos en infecciones por BGN productores de MBL, es importante recordar que la duración de los esquemas antimicrobianos no es diferente en infecciones por microorganismos gramnegativos según su susceptibilidad o resistencia a determinados antimicrobianos¹⁴.

Por otra parte, como Comité de Antimicrobianos y PROA de SOCHINF nos parece importante recordar que frente a susceptibilidad *in vitro* a otros antimicrobianos (como tigeciclina, aminoglucósidos, colistin o sulfas) o disponibilidad de combinaciones, se debe considerar su uso, individualizando el tratamiento según gravedad, foco de infección y microorganismo. Estos fármacos son una alternativa eficaz en ciertas condiciones para el manejo de infecciones graves por BGN resistentes a terapias tradicionales. Además, es importante considerarlos como un medio para preservar la actividad de los nuevos fármacos, reducir su exposición y con ello, la posibilidad de desarrollar resistencia, que ya se encuentra reportada en otras latitudes, por ejemplo en *E. coli* con PBP3 mutada mediante inserto YRINBPB3⁷³.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. José Cofré por su revisión y edición del documento y su continuo apoyo al Comité.

Conflictos de interés

Loreto Rojas Wettig declara:

- Haber realizado la charla VIH "The role of current 2DR therapies on special populations" financiada por el laboratorio GSK. Además, recibió grants de Pfizer, Gador y GSK para asistir a cursos.

Ruth Rosales Chacón declara:

- Haber recibido honorarios de Pfizer por participación en conferencias, actividades educativas y advisory boards, así como grants educativos destinados al desarrollo de cursos de educación médica en Latinoamérica.
- Participación en actividades educativa patrocinadas por Becton Dickinson y Fresenius Kabi.
- Las compañías mencionadas no tuvieron participación alguna en el diseño ni en la redacción del manuscrito.

Claudio González Muñoz declara:

- Efectuar charlas para Pfizer.

Luis Bavestrello Fernández declara:

- Haber asistido al Evento GEMS Global HIV SASS 2023, patrocinado por el laboratorio MSD.

Mirta Acuña Ávila declara:

- Efectuar charlas para Pfizer, Biomerieux, MSD.
- Fondo concursable de Pfizer para estudio.
- Estudios clínicos con SANOFI, MSD, Allerga.

El resto de los autores se declara sin conflictos de interés

Referencias bibliográficas

1. He F, Zhang X, Ye H, Luo J, Wang Y. Aztreonam-Avibactam for carbapenem-resistant gram-negative infections: Mechanisms, clinical efficacy, the challenge of resistance and susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents*. 2026; 107861. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2026.107861.
2. Sangiorgio G, Calvo M, Stefani S. Aztreonam and avibactam combination therapy for metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria: A narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2025; 31(6): 971-8. doi: 10.1016/j.cmi.2024.11.006.
3. Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, Canton R, Sader HS, Jones RN. Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among *Enterobacteriaceae* isolates in 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(Suppl 1): S23-S33. doi: 10.1093/ofid/ofy347.
4. Wise MG, Karlowsky JA, Mohamed N, Hermesen ED, Kamat S, Townsend A, et al. Global trends in carbapenem- and difficult-to-treat-resistance among World Health Organization priority bacterial pathogens: ATLAS surveillance program 2018-2022. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024; 37: 168-75. doi: 10.1016/j.jgar.2024.03.020.
5. (ISP) IdSPC. BOLETÍN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA. 2022. Contract No.: 7. https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/09/BoletinRAM_FINAL-1-1.pdf
6. Costa J, Lima CA, Vera-Leiva A, San Martín MI, Bello-Toledo H, Domínguez Yévenes M, et al. Carbapenemases produced by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitals in Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2021; 38(1): 81-7. doi.org/10.4067/S0716-10182021000100081
7. Quesille-Villalobos AM, Solar C, Martínez JRW, Rivas L, Quiroz V, González AM, et al. Multispecies emergence of dual bla(KPC/NDM) carbapenemase-producing Enterobacterales recovered from invasive infections in Chile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025; 69(1): e0120524. doi: 10.1128/aac.01205-24.
8. Bravo F, Serri M, Rodríguez L, Céspedes A, Arancibia J, Pérez B, et al. Infecciones por bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas: un enfoque en terapias antimicrobianas prescritas y desenlace clínico. En: XXII Jornadas de Medicina Interna, Hoapital San Juan de Dios, Santiago 2023. p. 49.
9. Martínez D, Bravo F, Gavrilovics A, Serri Venegas M, Rodríguez Alarcón L, Céspedes A, et al. Características y desenlace de bacteriemias por bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas en un hospital público chileno. XXXIX Congreso Chileno de Infectología, Santiago, 2024; 2024.
10. FDA. 2015. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4959616/>
11. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, et al. Avibactam

- is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(29): 11663-8. doi: 10.1073/pnas.1205073109.
12. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(11): 1871-8. doi: 10.1093/cid/ciaa586. PMID: 32427286.
 13. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guidelines for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(4): 521-47. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
 14. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024. Doi: 10.1093/cid/ciae403
 15. Pavez Azurmendi D, Rojas Wettig L, Acuña Ávila M, Benadof Fuentes D, Perez Perez R, Rosales Chacón R, et al. Guía de Práctica Clínica Para el Tratamiento de Infecciones Por Bacilos Gram Negativos del Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chilena Infectol* 2024; 41(4): 561-82. doi: org/10.4067/s0716-10182024000500156
 16. Ross P., Caro F., Román JC, Núñez C, García P. . Concordancia entre la elución de discos en caldo y las tiras superpuestas para la prueba de sinergia de aztreonam con ceftazidima/avibactam: desempeño variable según especie. *Rev Chilena Infectol*. 2025; 42(5): 463-9. doi: org/10.4067/s0716-10182025000500166
 17. Khan A, Erickson SG, Pettaway C, Arias CA, Miller WR, Bhatti MM. Evaluation of susceptibility testing methods for aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy on extensively drug-resistant Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(11): e0084621. doi: 10.1128/AAC.00846-21.
 18. Bhatnagar AS, Harris H, Jacobs E, Bumpus-White P, Balbuena R, Stambaugh H, et al. Comparison of laboratory-developed methods for aztreonam plus ceftazidime-avibactam antimicrobial susceptibility testing for metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales. *J Clin Microbiol*. 2026; 64(6): e0180025. doi: 10.1128/jcm.01800-25.
 19. Bassetti M, Peghin M, Mesini A, Castagnola E. Optimal management of complicated infections in the pediatric patient: The role and utility of ceftazidime/avibactam. *Infect Drug Resist*. 2020; 13: 1763-73. doi: 10.2147/IDR.S209264.
 20. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children ≥ 3 months to <18 years with complicated intra-abdominal infection: Results from a Phase 2, randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(8): 816-24. doi: 10.1097/INF.0000000000002392.
 21. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥ 3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: Results from a Phase 2 randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(9): 920-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002395.
 22. Castro-Frontiñán A, Prieto-Tato LM, Caro-Teller JM, Epalza C, González-Gómez Á, Villaverde S, et al. Ceftazidime/avibactam for the treatment of infections in children: A case series of real-world use. *Paediatr Drugs*. 2025; 27(4): 427-38. doi: 10.1007/s40272-025-00685-7.
 23. Guang S, Sang T, Ru X, Zhang X, Feng Q, Wang Y, Li S. Ceftazidime-avibactam for the treatment of multidrug-resistant or extensively drug-resistant bacteria infection in preterm infants: case series study and literature review. *Front Pediatr*. 2025; 13: 1723315. doi: 10.3389/fped.2025.1723315.
 24. Bradley J, Roilides E, Tawadrous M, Yan JL, Soto E, Stone GG, et al. Pharmacokinetics and safety of ceftazidime-avibactam in neonates and young infants: A Phase 2a, multicenter prospective trial. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2025; 14(5). doi: 10.1093/jpids/piaf028.
 25. Rastely-Junior VN, Rocha HSN, Reis MG. Safety and tolerability of inhaled aztreonam in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Adv Respir Med*. 2025; 93(5). doi: 10.3390/arm93050038.
 26. Bosso JA, Black PG. The use of aztreonam in pediatric patients: a review. *Pharmacotherapy*. 1991; 11(1): 20-5. PMID: 1902290.
 27. Rusconi F, Assael BM, Boccazzi A, Colombo R, Crossignani RM, Garlaschi L, et al. Aztreonam in the treatment of severe urinary tract infections in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986; 30(2): 310-4. doi: 10.1128/AAC.30.2.310.
 28. Stutman HR, Chartrand SA, Tolentino T, Friedhoff L, Marks MI. Aztreonam therapy for serious gram-negative infections in children. *Am J Dis Child*. 1986; 140(11): 1147-51. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140250073038.
 29. Likitnukul S, McCracken GH, Jr., Threlkeld N, Darabi A, Olsen K. Pharmacokinetics and plasma bactericidal activity of aztreonam in low-birth-weight infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987; 31(1): 81-3. doi: 10.1128/AAC.31.1.81.
 30. Cuzzolin L, Fanos V, Zambri D, Padovani EM, Benoni G. Pharmacokinetics and renal tolerance of aztreonam in premature infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35(9): 1726-8. doi: 10.1128/AAC.35.9.1726.
 31. Lopez Castro P, García Cañete P, Pérez Pérez R. Caracterización de las infecciones por bacilos Gram negativos productores de carbapenemasas en pacientes pediátricos de un hospital universitario en Santiago, Chile. 2024. Institution: Pontificia Universidad Católica de Chile 2024. Libro resúmenes XXXIX Congreso Chileno de Infectología. Santiago.Número P40, página 66.
 32. RESEARCH CFDEA. 2025 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2026/217906Orig1s000Lbl.pdf].
 33. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, Daikos GL, Wang M, Torre-Cisneros J, et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2025; 25(2): 218-30. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00499-7.
 34. Daikos GL, Cisneros JM, Carmeli Y, Wang M, Leong CL, Pontikis K, et al. Aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a Phase 3 randomized trial (ASSEMBLE). *JAC Antimicrob Resist*. 2025; 7(4): dlaf131. doi: 10.1093/jacamr/dlaf131.
 35. Sader HS, Carvalhaes CG, Arends SJR, Castanheira M, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(3): 659-66. doi: 10.1093/jac/dkaa504.
 36. Bhatnagar A, Boyd S, Sabour S, Bodnar J, Nazarian E, Peinovich N, et al. Aztreonam-avibactam susceptibility testing program for metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales in the antibiotic resistance laboratory network, March 2019 to December 2020. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(8): e0048621. doi: 10.1128/AAC.00486-21.
 37. Sader HS, Mendes RE, Kimbrough JH, Hubler CM, Castanheira M. Activity of Aztreonam/avibactam and recently approved β -lactamase inhibitor combinations against Enterobacterales and

- Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit and non-intensive care unit patients. *Antibiotics* (Basel). 2024; 13(6). doi: 10.3390/antibiotics13060564.
38. Snyderman DR, McDermott L. *In vitro* evaluation of the activity of aztreonam-avibactam against 341 recent clinical isolates of anaerobes. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(3): e0190821. doi: 10.1128/Spectrum.01908-21.
 39. Baltas I, Tsakri D, Vourli S, Solanki H, Murrell E, Kiouisi E, et al. Comparative evaluation of disc diffusion and broth microdilution methods for aztreonam/avibactam susceptibility testing in Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother*. 2025; 80(12): 3273-7. doi: 10.1093/jac/dkaf361.
 40. Lemon JK, Jankowski-Romano C, Duong S, Juretschko S, Streva VA. Evaluation of gradient strip diffusion for susceptibility testing of aztreonam-avibactam in metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *J Clin Microbiol*. 2024; 62(11): e0064924. doi: 10.1128/jcm.00649-24.
 41. Assefa GM, Roberts JA, Mohammed SA, Sime FB. What are the optimal pharmacokinetic/pharmacodynamic targets for β -lactamase inhibitors? A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2024; 79(5): 946-58. doi: 10.1093/jac/dkaf058.
 42. Singh R, Kim A, Tanudra MA, Harris JJ, McLaughlin RE, Patey S, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of a β -lactam and β -lactamase inhibitor combination: a novel approach for aztreonam/avibactam. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(9): 2618-26. doi: 10.1093/jac/dkv132.
 43. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17(3): 479-501. doi: 10.1016/s0891-5520(03)00065-5.
 44. Han R, Sun D, Li S, Chen J, Teng M, Yang B, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitors against Gram-negative bacterial in critically ill patients. *Antibiotics* (Basel). 2021; 10(8). doi: 10.3390/antibiotics10080993.
 45. Lodise TP, O'Donnell JN, Raja S, Guptill JT, Zaharoff S, Schwager N, et al. Safety of ceftazidime-avibactam in combination with aztreonam (combine) in a Phase I, open-label study in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66(12): e0093522. doi: 10.1128/aac.00935-22.
 46. Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Hernández MJ, Tallón-Aguilar L, Calbo E, et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(3): 618-27. doi: 10.1093/jac/dkz497.
 47. Fromage Y, Sayadi H, Labriffe M, Monchaud C, Codde C, Woillard JB. Reducing aztreonam/avibactam waste: insights from Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother*. 2026; 81(1). doi: 10.1093/jac/dkaf421.
 48. Xie R, Rogers H, Chow JW, Soto E, Raber SR. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling to optimize aztreonam-avibactam dose regimens for adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025; 69(8): e0195024. doi: 10.1128/aac.01950-24.
 49. Yang P, Zhang X, Chen Y, Zhou C, Zhai S. Dosing regimen optimization of aztreonam/avibactam according to renal function stratification: A population pharmacokinetic-guided simulation study. *Antibiotics* (Basel). 2026; 15(6). doi: 10.3390/antibiotics15060576.
 50. Research CfDEa. 2026 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2026/217906Orig1s000Appov.pdf].
 51. Pfizer. A study to learn about the study medicine aztreonam-avibactam (ATM-AVI) in infants and newborns admitted in hospitals with bacterial infection (CHERISH) (CHERISH) 2026 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06462235>].
 52. Bilal M, El Tabei L, Büsker S, Krauss C, Fuhr U, Taubert M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefiderocol. *Clin Pharmacokinet*. 2021; 60(12): 1495-508. doi: 10.1007/s40262-021-01063-5.
 53. 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(2): 213-25. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3.
 54. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, 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(2): 226-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
 55. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. 2019.
 56. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31th ed. CLSI Supplement M100. 2021.
 57. Katsube T, Wajima T, Ishibashi T, Arjona Ferreira JC, Echols R. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, for dose adjustment based on renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(1). doi: 10.1128/AAC.01381-16.
 58. Nakamura R, Ito-Horiyama T, Takemura M, Toba S, Matsumoto S, Ikehara T, et al. In vivo pharmacodynamic study of cefiderocol, a novel parenteral siderophore cephalosporin, in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(9). doi: 10.1128/AAC.02031-18.
 59. Syed YY. Cefiderocol: A review in serious Gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021; 81(13): 1559-71. doi: 10.1007/s40265-021-01647-2.
 60. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and tolerability of cefiderocol in the clinical setting. *Rev Esp Quimioter*. 2022; 35 (Suppl 2): 28-34. doi: 10.37201/req/s02.04.2022.
 61. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T, Nicolau DP. Intrapulmonary pharmacokinetic modeling and simulation of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, in patients with pneumonia and healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2022; 62(5): 670-80. doi: 10.1002/jcph.1986.
 62. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. 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(2). doi: 10.1128/AAC.01391-17.
 63. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. Population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, in patients with pneumonia, bloodstream infection/sepsis, or complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(3). doi: 10.1128/AAC.01437-20.
 64. Zahr N, Urien S, Llopis B, Noé G, Tissot N, Bihan K, et al. Total and unbound pharmacokinetics of cefiderocol in critically ill patients. *Pharmaceutics*. 2022; 14(12). doi: 10.3390/pharmaceutics14122786.
 65. Bradley JS, Orchiston E, Portsmouth S, Ariyasu M, Baba T, Katsube T, Makinde O. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single-dose or multiple-dose cefiderocol in hospitalized pediatric

- patients three months to less than eighteen years old with infections treated with standard-of-care antibiotics in the PEDI-CEFI Phase 2 study. *Pediatr Infect Dis J*. 2025; 44(2): 136-42. doi: 10.1097/INF.0000000000004529.
66. Shionogi. A study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of cefiderocol in hospitalized pediatric participants 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04215991>].
 67. Mantsiou C, Ftergioti A, Böncüoğlu E, Kymet E, Sfetsiori AE, Syggelou A, et al. Real-world use of cefiderocol in neonatal and pediatric populations: A multicenter case series and systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2026; 45(7): 603-9. doi: 10.1097/INF.0000000000005134.
 68. Lodise TP, Smith NM, O'Donnell N, Eakin AE, Holden PN, Boissonneault KR, et al. Determining the optimal dosing of a novel combination regimen of ceftazidime/avibactam with aztreonam against NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* using a hollow-fibre infection model. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(9): 2622-32. doi: 10.1093/jac/dkaa197.
 69. Giuliano S, Moreal C, Angelini J, Vila AJ, Bonomo RA, Tamma PD, et al. A comparative evaluation of aztreonam-avibactam and ceftazidime-avibactam plus aztreonam for infections due to MBL-producing *Enterobacterales*. *Int J Infect Dis*. 2026; 168: 108716. doi: 10.1016/j.ijid.2026.108716.
 70. Tamma PD, Bonomo RA, Heil EL, Justo JA, Satlin MJ, Mathers AJ. Infectious Diseases Society of America 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2026 (August 8): ciag481. doi: 10.1093/cid/ciag481.
 71. Vanneste D, Gijssen M, Maertens J, Van Paesschen W, Debaveye Y, Wauters J, et al. Ceftazidime-related neurotoxicity in a patient with renal impairment: a case report and literature review. *Infection*. 2024; 52(3): 1113-23. doi: 10.1007/s15010-023-02167-9.
 72. Hemapanairoa J, Saelim W, Changpradub D, Santimaleeworagun W. Co-administration dosing of ceftazidime-avibactam and aztreonam in patients with varying renal function for carbapenem-resistant *Enterobacterales* infections via Monte Carlo Simulation. *Infect Chemother*. 2026; 58(1): 82-90. doi: 10.3947/ic.2025.0132.
 73. Sato T, Ito A, Ishioka Y, Matsumoto S, Rokushima M, Kazmierczak KM, et al. *Escherichia coli* strains possessing a four amino acid YRIN insertion in PBP3 identified as part of the SIDERO-WT-2014 surveillance study. *JAC Antimicrob Resist*. 2020; 2(3): dlaa081. doi: 10.1093/jacamr/dlaa081.
 74. Lockowitz CR, Hsu AJ, Chiotos K, Bio LL, Dassner AM, Gainey AB, et al. Suggested dosing of select beta-lactam agents for the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2025; 14(2). doi: 10.1093/jpids/piaf004.
 75. Katsube T ER, Wajima T. Prediction of cefiderocol pharmacokinetics and probability of target attainment in pediatric subjects for proposing dose regimens. *Open Forum Infect Dis* Oct 23; 6(Suppl 2): S330-1. 2019. doi: 10.1093/ofid/ofz360.807.