



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente



E. Díaz Santos^{a,b}, C. Mora Jiménez^a, L. del Río-Carabajo^c y P. Vidal-Cortés^{c,*}

^a Medicina Intensiva, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

Recibido el 30 de noviembre de 2021; aceptado el 18 de marzo de 2022

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Pseudomonas aeruginosa;
Bacilo gramnegativo;
Bacterias multirresistentes;
Neumonía asociada a la ventilación

Resumen *Pseudomonas aeruginosa* es el microorganismo que participa con mayor frecuencia en las principales infecciones adquiridas en la UCI, con especial importancia en la neumonía asociada a ventilación mecánica. Su importancia radica, además de en su elevada incidencia en el paciente crítico, en la gravedad de las infecciones que causa y en la dificultad de su tratamiento antimicrobiano, directamente relacionada con el elevado porcentaje de resistencias a los antibióticos considerados clásicamente de primera línea. Recientemente se han desarrollado nuevos antibióticos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, incluso frente a cepas multirresistentes. La presente revisión analiza tanto las características diferenciales de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* como las nuevas opciones terapéuticas, centrando el foco en la *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

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

KEYWORDS

Pseudomonas aeruginosa;
Gramnegative bacillus;
Multidrug-resistant bacteria;
Ventilator-associated pneumonia

Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections

Abstract *Pseudomonas aeruginosa* is the microorganism most frequently involved in the main ICU-acquired infections, with special importance in ventilator associated pneumonia. Its importance lies, in addition to its high incidence in critically ill patients, in the severity of the infections it causes and in the difficulty of its antimicrobial treatment, directly related to the high percentage of resistance to antibiotics classically considered first-line. New active antibiotics have recently been developed against *Pseudomonas aeruginosa*, even against multi-drug resistant strains. This review analyzes both the differential characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections and the new therapeutic options, focusing on multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.vidal.cortes@sergas.es (P. Vidal-Cortés).

Introducción

Pseudomonas aeruginosa (PA) presenta resistencia intrínseca a varias familias de antibióticos, y, además, puede adquirir resistencia a prácticamente cualquier antibiótico. En una reunión de expertos de la OMS, celebrada en Ginebra en 2017, se realizó una lista de prioridades para la investigación sobre algunos patógenos. En esta lista, con 3 grados de prioridad, en el más alto se incluyó a PA resistente a carbapenemes¹.

Epidemiología

PA es un bacilo gramnegativo, aerobio, que no fermenta la lactosa, y móvil. Está distribuido ampliamente tanto dentro como fuera de los hospitales, a menudo en agua o contaminando zonas acuosas. PA es un patógeno oportunista que puede causar infecciones en pacientes con alteraciones en los mecanismos de defensa. Así, es un patógeno muy frecuente en infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística. Además, por lo que respecta a las infecciones graves o en pacientes graves, PA es uno de los agentes etiológicos más frecuentes en neumonía nosocomial (incluyendo, sobre todo, neumonía asociada a la ventilación mecánica [NAV]), bacteriemia e infección urinaria asociada a sondaje vesical (ITU-SV).

Según el informe ENVIN del año 2020², PA fue, con un 16,2%, el patógeno más frecuentemente aislado en las principales infecciones intra-UCI. PA fue el primer patógeno causante de NAV en nuestro país en 2020, representando más del 30% de los casos².

Si hablamos de PA, es de gran importancia considerar los episodios causados por cepas multirresistentes. De acuerdo con las definiciones derivadas del consenso entre el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)³, podemos catalogar como PA multirresistente (PA-MDR) a aquella cepa que es *no sensible* a, al menos, un agente antimicrobiano de 3 o más grupos de antimicrobianos con actividad frente PA. Se califica como PA extensamente resistente (PA-XDR) cuando el aislamiento es *no sensible* a algún antimicrobiano en todos salvo 2 o menos grupos. Se clasifica como PA pan-resistente (PA-PDR) a aquella *no sensible* a ningún agente antimicrobiano. Empleamos el término *no sensible*, una forma poco agradable a la lectura, porque incluye los conceptos resistente e intermedio. Se ha propuesto también el concepto de PA difícil de tratar (PA-DTR), que incluye a aquellas PA *no sensibles* a piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino y levofloxacino⁴.

En el informe ENVIN de 2020 se informó del aislamiento de 255 episodios de colonización/infección por PA-MDR, aproximadamente el 25% de ellos detectados en el momento del ingreso en la UCI². Es de destacar que, en las plantas de hospitalización, la resistencia a betalactámicos, incluidos carbapenemes, es solo 5-9 puntos porcentuales más bajo que en la UCI⁵. Dentro de los pacientes ingresados en la UCI que presentan una neumonía no asociada a ventilación mecánica por PA, hasta la mitad de los episodios pueden ser causados por cepas multirresistentes⁶.

Resistencias y actividad in vitro de los diferentes antimicrobianos frente a PA

Como hemos comentado, uno de los aspectos más relevantes de las infecciones por PA es su resistencia antimicrobiana. Podemos clasificar sus mecanismos de resistencia en intrínsecos, adquiridos y adaptativos.

La resistencia intrínseca se debe a la expresión de bombas de eflujo que expulsan antibióticos de la célula, a la producción de enzimas que inactivan o hidrolizan antibióticos (como betalactamasas de espectro extendido [BLEE], AmpC o carbapenemasas) y a la baja permeabilidad de su membrana externa (especialmente relevante es la regulación a la baja de la proteína de la membrana externa OprD, que reduce la permeabilidad de la membrana a algunos antibióticos y suele ser la responsable de la resistencia a carbapenem).

La resistencia puede ser adquirida tanto por transferencia horizontal (a través de plásmidos, transposones, integrones y profagos, de la misma o diferente especie bacteriana), como por cambios mutacionales, que pueden provocar ventajas para la bacteria, como reducción de la captación de antimicrobianos, modificación de la diana del antibiótico, sobreexpresión de bombas de eflujo o aparición de enzimas que inactivan el antibiótico.

La resistencia adaptativa incrementa la capacidad de la bacteria para sobrevivir en respuesta a un estímulo ambiental y es reversible cuando el estímulo cesa; en el caso de PA, la resistencia adaptativa consiste en la formación de *biofilm*^{7,8}.

Un estudio, publicado en 2019, analizó una muestra de 1.445 PA aisladas en infecciones asociadas a cuidados sanitarios en 51 hospitales españoles. Detectaron un 26,2% de PA-MDR, un 17,3% de PA-XDR y un 0,1% de PA-PDR, con mayores porcentajes en cepas recuperadas de la UCI (41,4, 28,4 y 1,6%, respectivamente). En el 3,1% de las PA analizadas (16,7% de las PA-XDR), el mecanismo de resistencia subyacente fue una BLEE/carbapenemasa, incluyendo VIM (1,9%), IMP (0,3%), GES (0,6%), PER (0,2%) y OXA (0,1%), y hasta el 65% de las cepas XDR presentaron un patrón de resistencias sugestivo de hiperproducción de AmpC. También se detectaron otros mecanismos de resistencia, no enzimáticos: más del 60% presentaban alteraciones en OprD, y también fueron frecuentes las mutaciones en las bombas de eflujo (56 cepas). Además de la resistencia a betalactámicos, el 56% de las PA-XDR poseían enzimas modificadoras de aminoglucósidos adquiridas, implicadas en la resistencia a tobramicina y a otros aminoglucósidos, y el 75% una presentaban una mutación en la GyrA, responsable de la resistencia a ciprofloxacino. Este estudio nos reafirma la importancia de conocer la microbiología local, ya que detecta significativas variaciones geográficas⁹.

Si atendemos a las infecciones adquiridas en las UCI de nuestro país, según los últimos informes ENVIN, alrededor del 30% de las PA son resistentes a carbapenemes, piperacilina-tazobactam, ceftazidima y quinolonas, y los únicos antibióticos con una tasa de resistencia menor (cerca al 10%) son los aminoglucósidos y la colistina (fig. 1)².

El Consorcio Internacional de Control de la Infección Nosocomial ha descrito la tasa de resistencias de PA a los principales antibióticos en las infecciones asociadas a

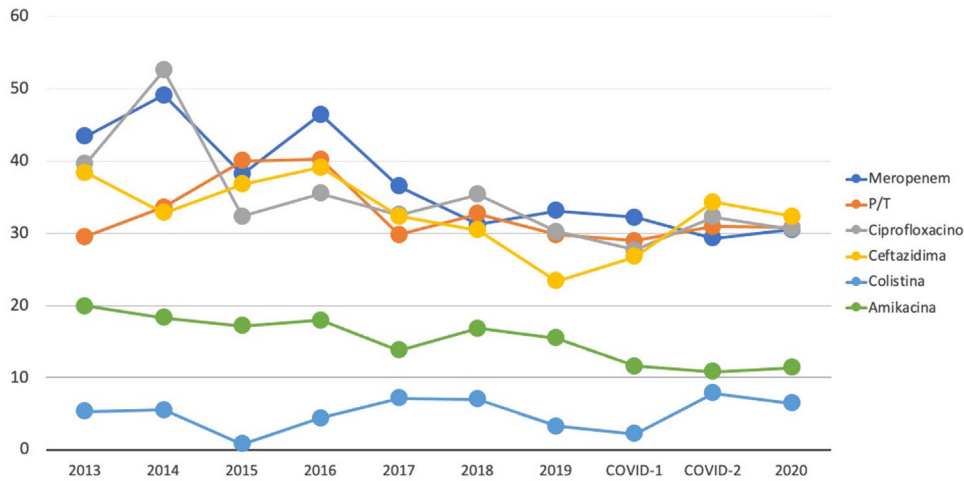


Figura 1 Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los principales antibióticos (%).

Fuente: informes ENVIN.

dispositivos. En la NAV, la resistencia frente a carbapenemes, quinolonas, piperacilina-tazobactam y cefepima es del 39,4, del 34,6, del 39,2 y del 40,5%, respectivamente; en ITU-SV se alcanza el 39,3, el 40,2, el 38,2 y el 48,1% (siguiendo el mismo orden), y en BRC, el 43,5, el 20, el 33 y el 41,7%. Únicamente amikacina mantiene unas tasas de resistencia menores del 30%: 24,7% en NAV, 26,8% en ITU-SV y 21,4% en BRC¹⁰.

Debemos mencionar que ni el estudio anterior ni los informes ENVIN incluyen, hasta el momento, datos sobre los nuevos antibióticos.

Un estudio europeo ha descrito que el 99,5% de las PA son sensibles a colistina, el 95,5% a ceftazidima/avibactam, el 94,3% a imipenem-relebactam, el 93,3% a ceftolozano-tazobactam y el 88,7% a meropenem/vaborbactam¹¹.

En la misma línea, se ha observado que ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam mantienen la sensibilidad en el 73,4% y el 71,0%, respectivamente, de PA-XDR, y en el 84,3 y el 83,3% de las PA no sensibles a carbapenemes. Solo el 3,9% de los PA analizadas fueron resistentes a ambos antibióticos, generalmente debido a la presencia de carbapenemasas, pero también a la presencia de AmpC mutantes^{9,12-15}.

Otras publicaciones muestran resultados un tanto diferentes: un estudio de cepas aisladas entre 2013 y 2018 en 24 países europeos demuestra que el 99,7% de las PA son sensibles frente a cefiderocol, incluyendo el 97,5% de aquellas resistentes a carbapenemes¹⁶. Los resultados del análisis de las cepas incluidas en este estudio procedentes de España muestran que el 99,2% de las PA son sensibles a cefiderocol, bajando al 96% en caso de PA resistentes a carbapenemes. En esta serie, solo el 40 y el 50% de las PA resistentes a carbapenemes fueron sensibles a ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, respectivamente, y tan solo la colistina se acerca a los resultados de cefiderocol, con un 94% de PA sensibles¹⁷. Similares resultados se detectaron en otro estudio que analizó las PA resistentes a carbapenemes detectadas en 44 hospitales españoles: hasta el 30,6% eran productoras de carbapenemasas, principalmente metalo-beta-lactamasas tipo VIM, y el 26,7% eran sensibles únicamente a colistina¹⁸.

Se ha observado que las mutaciones en la región AmpC-AmpR, que se asocian con el desarrollo de resistencias a ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam durante el tratamiento, reducen también la actividad de cefiderocol y, por el contrario, pueden aumentar la sensibilidad frente a imipenem-relebactam¹⁹.

Enlazando con esto, la actividad *in vitro* de imipenem-relebactam frente a PA sin carbapenemasas es hasta 5 veces mayor que la de imipenem en solitario y muestra una elevada actividad frente a la presencia de una betalactamasa tipo AmpC asociadas a impermeabilidad y también frente a cepas productoras de KPC^{20,21}. Al añadir relebactam, se pasa de un 2% de cepas de PA resistentes a carbapenemes (no productoras de carbapenemasas) sensibles a imipenem, a un 63% de sensibles a imipenem-relebactam; cabe destacar que el 98 y el 80% de este grupo de PA son, además, sensibles frente a colistina y a ceftolozano-tazobactam, respectivamente²². Un estudio español describió a imipenem-relebactam como el antibiótico con mayor porcentaje de PA sensibles, con un 97,3%²³.

Respecto al otro carbapenem con inhibidor de betalactamasas disponible en la actualidad, meropenem-vaborbactam es activo frente al 82,1% de PA (en comparación con el 67,3% de meropenem en solitario), y, lo que es más relevante, frente al 41,0% de PA-MDR (frente al 13,0% de meropenem) recuperadas de neumonías (incluyendo NAVM) en Europa²⁴.

El grupo de Sader et al.^{11,25} ha publicado dos estudios evaluando la actividad *in vitro* de los nuevos betalactámicos asociados a nuevos inhibidores de betalactamasas (ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, imipenem-relebactam y meropenem-vaborbactam) frente a cepas de PA recuperadas de pacientes con neumonía e infección de piel y partes blandas. Es interesante destacar como en los aislamientos resistentes a algún antibiótico sin inhibidor de betalactamasas, la adición del inhibidor aumenta el porcentaje de cepas sensibles: el 78,7-87,5% de aislamientos resistentes a imipenem eran sensibles a la combinación imipenem-relebactam, y el 79,8-87,5% de los casos resistentes a ceftazidima se volvían sensibles al añadir avibactam; en el caso de meropenem, la adición de vaborbactam

Tabla 1 Actividad de nuevos antibióticos frente a los distintos mecanismos de resistencia de PA

Mecanismo de resistencia	Frec.	CFT/TAZ	CAZ/AVI	Cefiderocol	IMI/REL	MER/VAB
Betalactamasas clase A. BLEEs	Baja	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Betalactamasas clase A. KPC	Baja	Rojo	Verde	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Betalactamasas clase B. Metalobetalactamasas	Baja	Rojo	Rojo	Verde	Rojo	Rojo
Betalactamasas clase C	Muy alta	Amarillo	Verde	Verde	Verde	Verde
Betalactamasas clase D. OXA-48	Baja	Rojo	Verde	Amarillo	Rojo	Rojo
Mutación OprD	Alta	Verde	Rojo	Verde	Verde	Rojo
Bombas de eflujo	Alta	Verde	Rojo	Verde	Verde	Rojo

BLEE: Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido; CAZ/AVI: ceftazidima-avibactam; CFT/TAZ: ceftolozano-tazobactam; Frec: frecuencia; IMI/REL: imipenem-relebactam; MER/VAB: meropenem-vaborbactam. Leyenda colores: usamos el rojo para indicar no actividad frente a ese mecanismo de resistencia, el verde para aquellos antibióticos cuya actividad no es superada por otro frente al mecanismo de resistencia (pueden ser varios antibióticos, que se considerarían equivalentes), y el amarillo para aquellos antibióticos activos frente al mecanismo de resistencia, pero con disponibilidad de otros con mayor actividad. Fuente: adaptada de Blomquist y Nix⁸³.

convertía en sensibles el 61,1% de los casos con CMI >2 mg/l y el 5,7% de las cepas con CMI > 8 mg/l.

En la [tabla 1](#) se resume la actividad de los nuevos antibióticos frente a los distintos mecanismos de resistencia de la PA.

Factores de riesgo para PA y PA-MDR

Los factores de riesgo clásicos para una infección por PA son la enfermedad pulmonar estructural (fibrosis quística, bronquiectasias), las neoplasias hematológicas, especialmente si conllevan neutropenia, el trasplante de órgano sólido, las grandes quemaduras, el tratamiento antibiótico recibido en los 90 días anteriores, la presencia de catéter venoso o sonda urinaria, la hospitalización prolongada y la ventilación mecánica²⁶.

Parece de mayor interés (y dificultad) conocer en qué situaciones la PA puede ser PA-MDR. Se ha propuesto un *score* para predecir infección por PA resistente a carbapenemes que incluye las siguientes variables: residencia en centro sociosanitario, ser portador de traqueostomía, infección por PA resistente a carbapenemes en los 30 días previos al ingreso, hospitalización en los 6 meses previos y haber recibido tratamiento con carbapenemes, cefalosporinas o quinolonas en los 30 días anteriores. El área bajo la curva ROC de este *score* es de 0,81. Los mismos autores proponen otro *score* para identificar infecciones por PA resistente a carbapenemes, ceftazidima y piperacilina-tazobactam, cuyas variables son: residencia en centro sociosanitario, ser portador de traqueostomía o de catéter venoso central, infección por PA resistente a carbapenemes en los 30 días previos al ingreso, hospitalización en los 6 meses previos y haber recibido carbapenemes 30 días antes de la fecha de infección, con un área bajo la curva ROC de 0,82²⁷.

Otros factores de riesgo que se han identificado son: edad, presencia de sonda urinaria, recibir nutrición parenteral, antibioterapia previa, tratamiento con corticoides,

gravedad del episodio, comorbilidades (índice de Charlson ≥ 3), origen nosocomial o neoplasia hematológica²⁸.

En una revisión sistemática se identificaron hasta 38 factores de riesgo distintos para infección por PA resistente a carbapenemes. Estos factores de riesgo fueron, posteriormente, clasificados en función de su importancia y relevancia en nuestro contexto por un grupo de expertos. Aquellos clasificados como importantes están relacionados con el contacto previo con el hospital (hospitalización previa o días de estancia hasta la infección) y con la antibioterapia previa (carbapenemes, aminoglucósidos, cefalosporinas, quinolonas o aminoglucósidos); la hospitalización en UCI, la gravedad medida por los *scores* SAPS II o APACHE y la presencia de dispositivos invasivos se consideraron un factor de riesgo moderadamente importante²⁹.

En general, los factores de riesgo o los *scores* desarrollados tienen una elevada sensibilidad pero una baja especificidad (y, consecuentemente, un elevado valor predictivo negativo, pero un bajo valor predictivo positivo); por tanto, es fundamental conocer la microbiología y el perfil de resistencias local.

Infecciones por PA

PA provoca infecciones agudas de adquisición en pacientes hospitalizados y en pacientes inmunodeprimidos y, además, infecciones crónicas en pacientes con lesiones pulmonares estructurales, como fibrosis quística o bronquiectasias²⁶.

Analizando en primer lugar las infecciones hospitalarias, según un estudio internacional, PA causa el 23% de todas las infecciones adquiridas en la UCI³⁰.

En España, según los resultados de los sucesivos informes ENVIN, PA es la primera causa de NAV, aumentando incluso tras la pandemia COVID-19, y una de las primeras causas de infección urinaria asociada a sonda urinaria (provocando

Tabla 2 Dosificación de los antibióticos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiótico	Dosis
Amikacina	20 mg/kg iv y ajuste en función de niveles
Cefiderocol	2 g/8 h iv, infundidos en 3 horas
Ceftazidima/avibactam	2,5 g/8 h iv, infundidos en 3 horas
Ceftolozano/tazobactam	3 g/8 h iv, infundidos en 3 horas
Ciprofloxacino	400 mg/8 h iv
Colistina	Dosis inicial: 9 MU colistimetato (300 mg de colistina base) iv, infundidas en 0,5-1 horas • Función renal normal: 4,5 MU iv/12 h, infundidas en 0,5-1 h
Imipenem-cilastina	500 mg/6 h iv, infundidos en 30 minutos
Imipenem-cilastina-relebactam	1,25 g/6 h iv, infundidos en 30 minutos
Levofloxacino	750 mg iv cada 24 horas
Meropenem	2 g/8 h iv, infundidos en 3 horas
Meropenem-vaborbactam	4 g/8 h iv, infundidos en 3 horas
Plazomicina	15 mg/kg y ajuste en función de niveles
Tobramicina	7 mg/kg iv y ajuste en función de niveles

Fuente: adaptada de Tamma et al.⁴.

entre un 10-15% de los casos) y de BRC (alrededor del 5%)². Esta situación es similar en los países de nuestro entorno. Así, según los datos del *National Healthcare Safety Network* (NHSN) de Estados Unidos, PA fue el segundo agente causal más frecuente de NAV (con un 16,5%), solo por de detrás de *Staphylococcus aureus*³¹, y ha causado el 10,3% de las ITU-SV nosocomiales (solo por detrás de *Escherichia coli* y *Candida albicans*) y el 4% de los episodios de bacteriemia asociada a catéter venoso central (BRC)³¹.

Una entidad, cuya relevancia se ha demostrado recientemente, es la neumonía nosocomial que acontece en pacientes ingresados en la UCI pero no ventilados (UCI-NVAP). El estudio de Giuliano et al.³² describe una incidencia de UCI-NVAP de 1,6% (3,63 episodios por 1.000 pacientes-días) y PA puede representar el primer patógeno en orden de frecuencia, causando hasta un tercio de los casos⁶.

PA es, además, el bacilo gramnegativo implicado con más frecuencia en la infección de las heridas del paciente quemado³³.

Respecto a las infecciones comunitarias, PA juega un papel importante en las infecciones pulmonares en pacientes con patología estructural crónica, como puede ser la fibrosis quística y las bronquiectasias. En Europa se ha constatado una prevalencia de PA de entre el 40 y el 53% de los enfermos con fibrosis quística mayores de 18 años³⁴; de igual modo, PA coloniza con frecuencia el pulmón de los pacientes con bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística, aumentando, además, el riesgo de sufrir una exacerbación³⁵.

Otro grupo de especial riesgo son los pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos que presentan neutropenia: hasta el 11-13% de las sepsis en el paciente con cáncer están causadas por PA³⁶, siendo frecuente también en pacientes con trasplante de órgano sólido.

Pronóstico de las infecciones por PA-MDR

Sabemos que las infecciones causadas por PA conllevan, cuando las comparamos con las causadas por otras bacterias, una mayor mortalidad (OR: 1,435; IC 95%: 1,043-1,933)³⁷,

tanto en la población general como, de forma más marcada, en pacientes neutropénicos con enfermedades hematológicas (OR: 36,07; IC 95%: 9,36-138,9)³⁸.

Uno de los factores más influyentes es el tratamiento antibiótico inapropiado³⁹, y este se incrementa ante episodios producidos por patógenos multirresistentes⁴⁰. En un estudio realizado en 78 hospitales de Estados Unidos se evaluó el exceso de mortalidad y de costes⁴¹ relacionados con el hecho de que la PA responsable de la infección sea PA-MDR, estableciendo en un 20% el exceso de mortalidad y en 20.000 \$ el exceso de coste; y un metaanálisis publicado en 2016 calculó una OR de 3,07 (IC 95%: 1,60-5,89) para la mortalidad de las infecciones causadas por PA resistente a carbapenemes⁴². Sin embargo, Tumbarello et al.⁴³ encontraron que la presencia de PA-MDR, tanto en neumonía como en bacteriemia, no se relaciona con una mayor mortalidad, y que el que es un factor predictor de mortalidad independiente es el tratamiento antibiótico inapropiado.

Tratamiento de las infecciones por PA-MDR

En la [tabla 2](#) se muestran los principales antimicrobianos activos frente a PA.

Ante una infección por PA, conocer el patrón de sensibilidad es de una enorme ayuda, y, en ocasiones, podremos utilizar los antibióticos clásicos. La situación es más compleja cuando se trata de iniciar un tratamiento en un paciente que ha recibido un antibiótico previo. Hemos de tener presente que cuando una cepa de PA es resistente a algún fármaco antipseudomónico, normalmente también lo es a algunos fármacos más. Por ejemplo, los pacientes que han recibido ceftazidima presentarán con mayor frecuencia resistencia cruzada para piperacilina-tazobactam, cefepima o aztreonam, y el uso de imipenem o ceftolozano-tazobactam serían, *a priori*, mejores opciones⁴⁴. Lob et al.⁵ han descrito que, de los aislamientos resistentes a piperacilina-tazobactam, apenas el 20% son sensibles a ceftazidima, y solo alrededor del 40% son sensibles a imipenem o meropenem.

Tabla 3 Resultados de ceftolozano-tazobactam frente a *Pseudomonas aeruginosa*

Estudio	Infección	C	Erradicación microbiológica		Curación clínica		Mortalidad	
			CFT/TAZ	C	CFTA/TAZ	C	CFT/TAZ	C
ASPECT-cUTI ⁴⁷ (ECA)	ITU complicada	Levofloxacino	85,7%	58,3%				
ASPECT-CIAI ⁴⁶ (ECA)	Infección abdominal complicada	Meropenem			100%	93,1%		
ASPECT-NP ⁴⁸ (ECA)	Neumonía nosocomial	Meropenem			57,1%	60,0%	25,4%	18,5%
Pogue ⁸⁴ (Obs)	PA-MDR o PA-XDR	Regímenes basados en aminoglucósido o colistina			81%	61%	20%	25%
Almangour ⁸⁵ (Obs)	PA-MDR	Colistina			77%	57%	39%	49%
Pinilla-Rello ⁸⁶ (Obs)	PA-MDR y PA-XDR	Aminoglucósidos/ colistina	67,4%	68%	67,4%	68,0%	32,6%	26,6%
Balandin ⁸⁷ (Obs)	PA en UCI. 48,4% MDR, 84,2% R a carbapenem		42,1%		71,6%		36,5%	
Gallagher ⁸⁸ (Obs)	PA-MDR		70,7%		73,7%		19%	
Haidar ⁸⁹ (Obs)	PA-MDR				71%		10%	
Munita ⁹⁰ (Obs)	PA resistente a carbapenem				74%			
Bassetti ⁹¹ (Obs)					83,2%			
Díaz-Cañestro ⁹² (Obs)					63,8%		27,6%	

C: comparador; CFT/TAZ: ceftolozano-tazobactam; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ITU: infección tracto urinario; Obs: estudio observacional; PA-MDR: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; PA-XDR: *Pseudomonas aeruginosa* extensamente resistente.

En los últimos años se han desarrollado varios fármacos; algunos son nuevas moléculas, y otros, combinaciones de algunos existentes con inhibidores de betalactamasas, como cefepima-tazobactam, cefepima-enmetazobactam, cefepima-zidebactam, aztreonam-avibactam, meropenem-nacubactam, cefepima-taniborbactam o plazomicina⁴⁵. Algunos de estos fármacos estarán disponibles próximamente, pero dedicaremos esta revisión a algunas de las opciones disponibles actualmente para el tratamiento de infecciones graves por PA-MDR.

Ceftolozano-tazobactam

Este fármaco combina una nueva cefalosporina con un inhibidor de betalactamasas ya conocido. Presenta actividad ante *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), PA, incluidas cepas extremadamente resistentes, y algunas especies de *Streptococcus*⁴⁶. Ceftolozano-tazobactam ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas⁴⁶ e infecciones urinarias complicadas, con una dosificación de 1,5 g/8 h⁴⁷, y para el tratamiento de la neumonía nosocomial, incluyendo NAV, con una dosis de 3 g/8 h⁴⁸.

En el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de infección abdominal se produjo el aislamiento de PA en 72 pacientes (8,9% de los casos), con 9 aislamientos no sensibles a 3 o más clases de antipseudomónicos. La sensibilidad de los aislamientos de PA fue del 98,6% para ceftolozano-tazobactam y del 89,9% para meropenem⁴⁶. En ITU complicadas, la tasa de

erradicación de PA fue superior con ceftolozano-tazobactam que con levofloxacino⁴⁷. En el ECA de Kollef et al.⁴⁸, que evaluó la no inferioridad de ceftolozano-tazobactam frente a meropenem en la neumonía nosocomial, la presencia de PA se detectó en 128 (17,6%) de los episodios, y en 50 (39%) de ellos la cepa era MDR o XDR. Los resultados de ceftolozano-tazobactam frente a PA en los ECA y en los principales estudios observacionales se recogen en la [tabla 3](#).

El tratamiento con dosis de 2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam alcanzaría el objetivo pK/pD (tiempo de permanencia de la concentración de la fracción libre de ceftolozano sobre la CMI $-fT > CMI-$, que debe ser del 100% en el paciente crítico) en más del 90% de las cepas de PA sensibles al fármaco ($CMI \leq 4 \text{ mg/l}$). Optimizando la administración, mediante infusión extendida (4 h), se alcanzaría una probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) $> 90\%$ en cepas con una CMI hasta 6 mg/l, y la administración en perfusión continua permite obtener un PTA $> 90\%$ incluso en cepas con CMI de 8 mg/l y para un objetivo de 100% $fT > 4 \times CMI$ (lo que permitiría, al menos teóricamente, evitar la selección de cepas resistentes)⁴⁹.

Un metaanálisis que comparó el uso de ceftolozano/tazobactam en monoterapia frente el tratamiento combinado (con una gran variedad de antibióticos, que incluye quinolonas, aminoglucósidos, colistina, carbapenemes y otros beta-lactámicos) detectó una asociación entre el tratamiento combinado y una reducción de la mortalidad (OR: 0,31; IC 95%: 0,10-0,97)⁵⁰.

Tabla 4 Resultados de ceftazidima-avibactam frente a *Pseudomonas aeruginosa*

Estudio	Infección	C	Erradicación microbiológica		Curación clínica		Mortalidad	
			CAZ/AVI	C	CAZ/AVI	C	CAZ/AVI	C
Mazuski ⁵¹ (ECA)	Infección abdominal complicada	Meropenem			90,6%	94,4%		
RECAPTURE ⁵² (ECA)	ITU complicada	Doripenem	66,7%	75,0%				
REPRISE ⁹³ (ECA)	ITU e IA complicadas	Mejor terapia disponible	79%	60%	86%	100%		
REPROVE ⁵³ (ECA)	Neumonía nosocomial	Meropenem	42,0%	40,0%	64,3%	77,1%		
Corbella ⁶⁰ (Obs)	PA-MDR y PA-XDR				54,1%		13,1	
Vena ⁵⁹ (Obs)	PA resistente a carbapenem				87,8%			
Jorgensen ⁹⁴ (Obs)	PA-MDR				69,8%		17,5%	
Rodríguez-Núñez ⁹⁵ (Obs)	PA-MDR y PA-XDR				50%		13 y 38% a 30 y 90 días	

C: comparador; CAZ/AVI: ceftazidima-avibactam; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IA: infección abdominal; ITU: infección tracto urinario; Obs: estudio observacional; PA-MDR: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; PA-XDR: *Pseudomonas aeruginosa* extensamente resistente.

Ceftazidima-avibactam

En este caso, la combinación se realiza entre una cefalosporina ya conocida, con avibactam, que es un inhibidor de betalactamasas no betalactámico. Avibactam inactiva las betalactamasas de clase A y clase C, algunas de clase D (como OXA-48), pero no las metalobetalactamasas.

Ceftazidima-avibactam está indicado en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas⁵¹, infección complicada del tracto urinario, incluyendo pielonefritis⁵² y neumonía adquirida en el hospital, incluyendo también NAV⁵³. En los tres casos, los estudios que han permitido alcanzar la indicación de ceftazidima-avibactam fueron de no inferioridad y se comparaba con un carbapenem. Los resultados de ceftazidima-avibactam frente a PA en los ECA y en los principales estudios observacionales se recogen en la [tabla 4](#).

Los datos publicados hasta el momento respecto a la optimización en función de parámetros pK/pD de ceftazidima-avibactam para PA son escasos⁵⁴. La dosis estándar (2g de ceftazidima, 0,5g de avibactam, cada 8h) permite alcanzar un PTA > 90%, teniendo como objetivo 100% fT > CMI, en PA sensibles al antibiótico (CMI ≤ 4 mg/l), pero sería necesario aumentar la dosis en caso de CMI más elevada, sin apenas beneficio de la perfusión extendida (más allá de las dos horas) o infusión continua⁵⁵.

A pesar de la evidencia de sinergia *in vitro* con antibióticos como meropenem, aztreonam, amikacina, colistina^{56,57} y fosfomicina⁵⁸, los resultados clínicos disponibles apuntan a que no existe beneficio del tratamiento combinado para PA^{59,60}. Pese a todo, en general, la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios en vida real de tratamiento de PA con ceftazidima-avibactam reciben tratamiento combinado^{61,62}.

Cefiderocol

Cefiderocol es una nueva cefalosporina siderófora, con amplia actividad ante patógenos aerobios gramnegativos, incluyendo las cepas MDR. Cefiderocol aprovecha un mecanismo de transporte iónico, y, tras unirse a hierro libre, penetra en el interior de la bacteria. Cefiderocol es activo frente a enterobacterias, incluyendo BLEE, PA, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y otras bacterias aerobias gramnegativas, incluyendo sensibles y resistentes a carbapenemes.

Cefiderocol está indicado en el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas⁶³, infecciones graves por bacterias aerobias gramnegativas resistentes a carbapenem⁶⁴ y neumonía nosocomial, incluyendo NAV y neumonía asociada a la asistencia sanitaria⁶⁵. Los estudios se han realizado comparándolo con un carbapenem^{63,65} o con el mejor tratamiento disponible cuando se investigó en el caso de infecciones por patógenos resistentes a carbapenemes⁶⁴. Los resultados de cefiderocol frente a PA en estos ECA y un estudio observacional se muestran en la [tabla 5](#).

Se recomienda el empleo de cefiderocol en infusión extendida de 3 horas, en base a estudios en modelos animales, en los que se ha observado una mayor reducción de la carga bacteriana con esta pauta⁶⁶.

Es frecuente el uso de cefiderocol combinado con otros antibióticos, pero no disponemos de estudios que hayan evaluado su eficacia⁶⁷.

Imipenem-cilastatina-relebactam

Relebactam es un nuevo inhibidor de betalactamasas activo frente a betalactamasas de clase A y de clase C⁶⁸. En un estudio enzimológico, Young et al.⁶⁸ encontraron que la adición

Tabla 5 Resultados de cefiderocol, imipenem-relebactam y meropenem-vaborbactam frente a *Pseudomonas aeruginosa*

Estudio	Infección	C	Erradicación microbiológica		Curación clínica		Mortalidad	
			Cefiderocol	C	Cefiderocol	C	Cefiderocol	C
Portsmouth ⁶³ (ECA)	ITU complicada	Imipenem-cilastatina	Resolución clínica y microbiológica					
APEKS-NP ⁶⁵ (ECA)	Neumonía nosocomial	Meropenem	38%	46%	67%	71%	8%	13%
CREDIBLE ⁶⁴ (ECA)	PA resistente a carbapenem	Mejor tratamiento posible	8%	20%	58%	50%	35% Sin A: 18%	17% Sin A: 18%
Meschiari ⁶⁷		PA-DTR	76,5%		70,6%		35,3%	
Imipenem-relebactam								
Estudio	Infección	C	Erradicación microbiológica		Curación clínica		Mortalidad	
			IMP/REL	C	IMP/REL	C	IMP/REL	C
RESTORE-IMI 1 ⁷⁰ (ECA)	PA resistente a imipenem	Imipenem + colistina			81%	63%		
RESTORE-IMI 2 ⁷¹ (ECA)	Neumonía nosocomial	Piperacilina/tazobactam			46,7%	68%	33,3%	12,0%
Rebold ⁷² (Obs)	16 infecciones por PA (94% PA-MDR)				68,7%		18,7%	
Meropenem-vaborbactam								
Estudio	Infección	C	Erradicación microbiológica		Curación clínica		Mortalidad	
			MER/VAB	C	MER/VAB	C	MER/VAB	C
Alosaimy ⁷⁶ (Obs)	8 infecciones por PA						12,5%	

C: comparador; IMP/REL: imipenem-relebactam; MER/VAB: meropenem-vaborbactam; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ITU: infección tracto urinario; Obs: estudio observacional; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; PA-MDR: *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente; PA-DTR: *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento.

de relebactam a imipenem-cilastatina permitía recuperar su actividad frente a PA resistente a imipenem con una disminución de la CMI de hasta 8 veces. Lob et al.⁶⁹ determinaron que la adición de relebactam permitía restaurar la sensibilidad en el 80% de los aislamientos de PA no sensible a imipenem. La combinación de imipenem-cilastatina con relebactam permite también recuperar la actividad frente a KPC y otras enterobacterias productoras de carbapenemasa y PA, incluyendo aquellas que producen o sobreexpresan betalactamasas, pérdida de porinas y bombas de eflujo⁷⁰. Imipenem-cilastatina-relebactam no es activa frente a carbapenemasas de clase B y de clase D⁶⁸.

Las indicaciones de imipenem-cilastatina-relebactam aprobadas por la EMA son neumonía nosocomial, incluyendo NAV, bacteriemia que ocurre en asociación o con sospecha de asociación con neumonía nosocomial y en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos gramnegativos en adultos con opciones terapéuticas escasas^{70,71}. En la [tabla 4](#) se muestra un resumen de los resultados de cefiderocol frente a PA en ECA y estudios observacionales.

Un estudio observacional describe el uso de imipenem-relebactam en combinación en alrededor del 30% de los casos⁷².

Meropenem-vaborbactam

Meropenem-vaborbactam está indicado en infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía nosocomial, incluyendo NAV. La adición de vaborbactam permite la restauración de la actividad frente a algunos bacilos gramnegativos productores de betalactamasas, especialmente los aislamientos de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas⁷³, aunque también aumenta, como hemos comentado anteriormente, el porcentaje de sensibilidad para PA. Ninguno de los dos ECA pivotaes de meropenem-vaborbactam incluye infecciones por PA^{74,75}, y la experiencia publicada es muy limitada⁷⁶ ([tabla 4](#)).

Recomendaciones de tratamiento

Sociedades de prestigio y reconocidos expertos han publicado sus recomendaciones de tratamiento para infecciones causadas por BGN multirresistentes, incluyendo PA^{4,77,78}.

Debemos tener en cuenta que existen pocos estudios que haga comparaciones entre los antibióticos activos frente a PA-MDR, ninguno que compare directamente los nuevos antimicrobianos, y debemos ser cautos al comparar resultados de estudios diferentes⁷⁹.

La *Infectious Disease Society of America* (IDSA) establece diferentes recomendaciones en función del foco, proponiendo ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam e imipenem-cilastatina-relebactam como tratamiento de primera línea en monoterapia para infecciones por PA-DTR fuera del tracto urinario y cefiderocol como alternativa. Contempla el tratamiento combinado en aquellas situaciones en las que ninguno de los tres antibióticos de primera línea sea activo *in vitro*, sugiriendo el empleo de un aminoglucósido si es activo, o colistina en caso de que no, combinado con aquel betalactámico con CMI más próxima al umbral de sensibilidad⁴.

Por su parte, la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), en unas guías avaladas por la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), posiciona a ceftolozano-tazobactam como tratamiento de elección de infecciones graves provocadas por PA resistente a carbapenem (recomendación condicional, con muy bajo nivel de evidencia). Con la misma graduación, recomiendan tratamiento combinado en aquellas infecciones graves en las que sea necesario emplear colistina, aminoglucósidos o fosfomicina, sin establecer recomendaciones sobre tratamiento combinado en caso de empleo de ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam o cefiderocol, por falta de evidencia⁷⁷.

Bassetti y Garau⁷⁸ proponen un esquema terapéutico para el tratamiento de la PA resistente a carbapenem, que se inicia con ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam y cefiderocol combinado con colistina/aminoglucósidos/fosfomicina como primeras opciones y, en caso de resistencia a avibactam, relebactam, vaborbactam o ceftolozano-tazobactam, un régimen basado en colistina o aminoglucósidos combinados con un carbapenem y/o fosfomicina y/o rifampicina.

El tratamiento combinado o en monoterapia es un tema controvertido, en el que no disponemos de evidencia suficiente para establecer recomendaciones firmes. Desde un punto de vista teórico, basándonos en estudios de sinergia *in vitro* frente a PA resistente a carbapenem, es posible que las siguientes combinaciones puedan ser beneficiosas: imipenem + amikacina, ceftolozano-tazobactam + colistina, colistina + imipenem/meropenem y meropenem + amikacina, y muy poco probable que lo sean ceftolozano-tazobactam + aztreonam/amikacina o ceftazidima + amikacina⁸⁰. Asimismo, se ha observado sinergia *in vitro* de imipenem-relebactam con colistina, pero no con amikacina, frente a PA-MDR⁸¹.

A la hora de recomendar emplear un tratamiento combinado o monoterapia, debemos considerar dos escenarios diferentes: tratamiento empírico o tratamiento dirigido.

En el contexto de un paciente con una sospecha de infección que pueda estar causada por PA-MDR y con criterios de gravedad (sepsis), recomendamos el tratamiento empírico combinado con el objetivo de aumentar las probabilidades de que la pauta antimicrobiana sea activa frente al microorganismo causal⁸². La elección de los antibióticos dependerá de la microbiología local, teniendo en cuenta los mecanismos de resistencia más frecuente en cada lugar ([tabla 1](#)), tanto en PA como, en función del foco de infección, en otros bacilos gramnegativos.

Una vez disponible el antibiograma, consideramos que el tratamiento dirigido puede ser en monoterapia si la PA es sensible a un antibiótico de primera línea: betalactámico clásico o nuevo (con o sin inhibidor de betalactamasas), seleccionado en función del antibiograma, y con dosis ajustadas para obtener el mayor rendimiento pK/pD ([tabla 2](#)). En esta situación no hay evidencia de que el tratamiento combinado mejore el pronóstico, y es posible que añada efectos secundarios/toxicidad. En caso de que no sea posible emplear un antibiótico de primera línea, y el régimen deba estar basado en colistina o en un aminoglucósido, creemos oportuno el tratamiento combinado, como sugieren las guías^{4,77}.

Conclusiones

Disponemos de dos antibióticos, ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam, que muestran una elevada actividad *in vitro* incluso frente a PA-MDR, PA-XDR y PA resistente a carbapenemes y que han demostrado unos buenos resultados clínicos en estas infecciones de alta complejidad. Dos nuevos antibióticos, cefiderocol e imipenem-relebactam, muestran resultados prometedores *in vitro*, si bien la evidencia que los respalda es, hasta el momento, más escasa. Estos antimicrobianos presentan, además, un mejor perfil de seguridad que otros antibióticos clásicos con una actividad *in vitro* comparable (colistina, aminoglucósidos).

Es fundamental conocer no solo los porcentajes de resistencia/actividad de cada antibiótico frente a PA en nuestro ámbito, sino también los mecanismos de resistencia implicados con mayor probabilidad para poder seleccionar el tratamiento más adecuado.

Conflicto de intereses

Pablo Vidal-Cortés ha recibido honorarios de MSD, Pfizer y Shionogi. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [consultado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- ENVIN - HELICS [consultado 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>.
- Magiorakos A-P, 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.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169–83.
- Lob SH, DePestel DD, DeRyke CA, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, et al. Ceftolozane/tazobactam and imipenem/relebactam cross-susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with respiratory tract infections in ICU and non-ICU wards-SMART United States 2017-2019. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab320.
- Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 2019;47:345–52.
- Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* — Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat*. 2019;44:100640.
- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37:177–92.
- Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1825–35.
- Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, Zand F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2020;48:423–32.
- Sader HS, Carvalhaes CG, Shortridge D, Castanheira M. Comparative activity of newer β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against *Pseudomonas aeruginosa* from patients hospitalized with pneumonia in European medical centers in 2020. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41:319–24.
- 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 (Engl Ed)*. 2020;38:474–8.
- Arca-Suárez J, Vázquez-Ucha JC, Fraile-Ribot PA, Lence E, Cabot G, Martínez-Gutián M, et al. Molecular and biochemical insights into the *in vivo* evolution of AmpC-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam during treatment of an MDR *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:3209–17.
- Fournier D, Carrière R, Bour M, Grisot E, Triponney P, Muller C, et al. Mechanisms of resistance to ceftolozane/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa*: Results of the GERPA multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e01117–1120.
- Ruedas-López A, Alonso-García I, Lasarte-Monterrubio C, Guijarro-Sánchez P, Gato E, Vázquez-Ucha JC, et al. Selection of AmpC β -lactamase variants and metallo- β -lactamases leading to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam resistance during treatment of MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66, e0206721.
- Candel FJ, Santerre Henriksen A, Longshaw C, Yamano Y, Oliver A. *In vitro* activity of the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, in Gram-negative pathogens in Europe by site of infection. *Clin Microbiol Infect*. 2021. S1198-743X(21)00410-9.
- Cercenado E, Cardenoso L, Penin R, Longshaw C, Henriksen AS, Pascual A. *In vitro* activity of cefiderocol and comparators against isolates of Gram-negative bacterial pathogens from a range of infection sources: SIDERO-WT-2014-2018 studies in Spain. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:292–300.
- Pérez-Vázquez M, Sola-Campoy PJ, Zurita AM, Ávila A, Gómez-Bertomeu F, Solís S, et al. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: Interregional dissemination of the high-risk clones ST175 and ST244 carrying blaVIM-2, blaVIM-1, blaIMP-8, blaVIM-20 and blaKPC-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106026.
- Simner PJ, Beisken S, Bergman Y, Posch AE, Cosgrove SE, Tamma PD. Cefiderocol activity against clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates exhibiting ceftolozane-tazobactam resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab311.
- Peñuelas M, García-Salguero C, Iñigo M, Viñuela-Prieto JM, Candel FJ, del Pozo JL, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against Gram-negative clinical isolates in two Spanish tertiary hospitals. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34:668–71.
- Mushtaq S, Meunier D, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:434–42.
- Bail L, Ito CAS, Arend LNVS, Nogueira KS, Tuon FF. Activity of imipenem-relebactam and ceftolozane-tazobactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and KPC-producing Enterobacterales. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;102:115568.

23. 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 β -lactam-resistant mutants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e02165–2219.
24. Shortridge D, Carvalhaes C, Deshpande L, Castanheira M. Activity of meropenem/vaborbactam and comparators against Gram-negative isolates from Eastern and Western European patients hospitalized with pneumonia including ventilator-associated pneumonia (2014-19). *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:2600–5.
25. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE. Antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with skin and soft tissue infections. *Int J Infect Dis*. 2021;113:279–81.
26. Reynolds D, Kollef M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: An update. *Drugs*. 2021;81:2117–31.
27. Tartof SY, Kuntz JL, Chen LH, Wei R, Puzniak L, Tian Y, et al. Development and assessment of risk scores for carbapenem and extensive β -lactam resistance among adult hospitalized patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183927.
28. Herrera S, Bodro M, Soriano A. Predictors of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* involvement in bloodstream infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:686–92.
29. Ferrer R, Soriano A, Cantón R, del Pozo JL, García-Vidal C, Garnacho-Montero J, et al. [A systematic review and expert's analysis of risk factors of infections in adults due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* in Spain]. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34:298–307.
30. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323:1478–87.
31. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288–301.
32. Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control*. 2018;46:322–7.
33. Azzopardi EA, Azzopardi E, Camilleri L, Villapalos J, Boyce DE, Dziewulski P, et al. Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients — systematic review and metanalysis. *PLoS One*. 2014;9:e95042.
34. Hatziaorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, de Boeck K, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros*. 2020;19:376–83.
35. Perl S, Shteinberg M. Bronchiectasis exacerbations: Definitions, causes, and acute management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:595–605.
36. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:636547.
37. Thaden JT, Park LP, Maskarinec SA, Ruffin F, Fowler VG, van Duin D. Results from a 13-year prospective cohort study show increased mortality associated with bloodstream infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* compared to other Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02671–2716.
38. Kern WV, Roth JA, Bertz H, Götting T, Dettenkofer M, Widmer AF, et al. Contribution of specific pathogens to bloodstream infection mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies: Results from a multicentric surveillance cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2019;21:e13186.
39. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobedo-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007;35:1888–95.
40. Tumbarello M, Repetto E, Trecarichi EM, Bernardini C, de Pascale G, Parisini A, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Risk factors and mortality. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1740–9.
41. Tabak YP, Merchant S, Ye G, Vankeepuram L, Gupta V, Kurtz SG, et al. Incremental clinical and economic burden of suspected respiratory infections due to multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the United States. *J Hosp Infect*. 2019;103:134–41.
42. Zhang Y, Chen X-L, Huang A-W, Liu S-L, Liu W-J, Zhang N, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: A meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5:e27.
43. Tumbarello M, de Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:682–92.
44. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:78–100.
45. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34:e00115–20.
46. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60:1462–71.
47. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015;385:1949–56.
48. 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.
49. Pilimis B, Petitjean G, Lesprit P, Lafaurie M, el Helali N, le Monnier A, et al. 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.
50. Fiore M, Corrente A, Pace MC, Alfieri A, Simeon V, Ippolito M, et al. Ceftolozane-tazobactam combination therapy compared to ceftolozane-tazobactam monotherapy for the treatment of severe infections: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:79.
51. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380–9.
52. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including

- acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis*. 2016;63:754–62.
53. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): A randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:285–95.
 54. Gatti M, Pea F. Continuous versus intermittent infusion of antibiotics in Gram-negative multidrug-resistant infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:737–47.
 55. 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;10:993.
 56. Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, Rice SA, Stamper KC, Castanheira M, et al. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00779–819.
 57. Montero MM, Domene Ochoa S, López-Causapé C, Luque S, Sorlí L, Campillo N, et al. Time-kill evaluation of antibiotic combinations containing ceftazidime-avibactam against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and their potential role against ceftazidime-avibactam-resistant isolates. *Microbiol Spectr*. 2021;9:e0058521.
 58. Papp-Wallace KM, Zeiser ET, Becka SA, Park S, Wilson BM, Winkler ML, et al. Ceftazidime-avibactam in combination with fosfomycin: A novel therapeutic strategy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis*. 2019;220:666–76.
 59. Vena A, Giacobbe DR, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Luzzati R, et al. Clinical experience with ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria other than carbapenem-resistant Enterobacterales. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9:E71.
 60. Corbella L, Boán J, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Carretero O, Lora D, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106517.
 61. Daikos GL, da Cunha CA, Rossolini GM, Baillon-Plot N, Tawadrous M, et al. Review of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:1126.
 62. 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.
 63. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: A phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1319–28.
 64. 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;21:226–40.
 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. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al. Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00700–17.
 67. Meschiari M, Volpi S, Faltoni M, Dolci G, Orlando G, Franceschini E, et al. Real-life experience with compassionate use of cefiderocol for difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-P) infections. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3:dlab188.
 68. Young K, Painter RE, Raghoobar SL, Hairston NN, Racine F, Wisniewski D, et al. In vitro studies evaluating the activity of imipenem in combination with relebactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*. 2019;19:1–14.
 69. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, Karlowky JA, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against gram-negative ESKAPE pathogens isolated by clinical laboratories in the United States in 2015 (results from the smart global surveillance program). *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02209-16.
 70. Motsch J, de Oliveira CUM, Stus V, Kö Ksal I, Lyulko O, Boucher HW, 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;70:1799–808.
 71. 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*. 2020:ciaa803.
 72. Rebold N, Morrisette T, Lagnf AM, Alosaimy S, Holger D, Barber K, et al. Early multicenter experience with imipenem-cilastatin-relebactam for multidrug-resistant gram-negative infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab554.
 73. Yahav D, Giske CG, Gramatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34:e00115–20.
 74. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: The TANGO I randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:788–99.
 75. 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.
 76. Alosaimy S, Lagnf AM, Morrisette T, Scipione MR, Zhao JJ, Jorgensen SCJ, et al. Real-world, multicenter experience with meropenem-vaborbactam for gram-negative bacterial infections including carbapenem-resistant enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab371.
 77. 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*. 2021. S1198-743X(21)00679-0.
 78. Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76 Suppl 4:iv23–37.
 79. Lodise TP, Bassetti M, Ferrer R, Naas T, Niki Y, Paterson DL, et al. All-cause mortality rates in adults with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: A comprehensive review of pathogen-focused, prospective, randomized, interventional clinical studies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022:1–13.

80. Scudeller L, Righi E, Chiamenti M, Bragantini D, Menchinielli G, Cattaneo P, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57:106344.
81. Chen IH, Nicolau DP, Kuti JL. Imipenem/cilastatin/relebactam alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa* in the in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e01764–820.
82. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
83. Blomquist KC, Nix DE. A critical evaluation of newer β -lactam antibiotics for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1010–24.
84. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2020;71:304–10.
85. Almangour TA, Aljabri A, Almusawa M, Almohaizeie A, Almuhsen S, Damfu N, et al. Ceftolozane-tazobactam versus colistin for the treatment of infections due to drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. A multicenter cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022. S2213-7165(22)00027-3.
86. Pinilla-Rello A, Huarte-Lacunza R, Magallón-Martínez A, Cazorla-Poderoso L, Pereira-Blanco O, Pérez-Moreno M, et al. [Utilization study in real clinical practice of ceftolozane/tazobactam vs aminoglycosides and/or colistin in the treatment of multiresistant or extremely resistant *Pseudomonas aeruginosa*]. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34:441–9.
87. Balandin B, Ballesteros D, Ruiz de Luna R, López-Vergara L, Pintado V, Sancho-González M, et al. Multicenter study of ceftolozane/tazobactam for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57:106270.
88. Gallagher JC, Satlin MJ, Elabor A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, et al. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy280.
89. 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.
90. Munita JM, Aitken SL, Miller WR, Perez F, Rosa R, Shimose LA, et al. Multicenter evaluation of ceftolozane/tazobactam for serious infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2017;65:158–61.
91. 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.
92. Díaz-Cañestro M, Periañez L, Mulet X, Martín-Pena ML, Fraile-Ribot PA, Ayestarán I, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:2191–200.
93. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): A randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:661–73.
94. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM, et al. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz522.
95. Rodríguez-Núñez O, Ripa M, Morata L, de la Calle C, Cardozo C, Fehér C, et al. Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;15:136–9.