



## CAPÍTULO 1

# ANTIBIÓTICOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN: NUEVAS ARMAS FRENTE A LA RESISTENCIA BACTERIANA

Espinoza G., Morejon E., Urgiles J.  
DOI: 10.55204/pmea.128.c187

**Gustavo Adolfo Espinoza Palomeque** 0000-0002-0333-6082   
[gespinozap@ucacue.edu.ec](mailto:gespinozap@ucacue.edu.ec)

**Edith Anahel Morejón Flores** 0009-0004-5683-3404   
[edith.morejon@est.ucacue.edu.ec](mailto:edith.morejon@est.ucacue.edu.ec)

**Juan Francisco Urgiles Rojas** 0000-0002-9225-5013   
[juan.urgiles.32@est.ucacue.edu.ec](mailto:juan.urgiles.32@est.ucacue.edu.ec)

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar,  
Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

### RESUMEN:

La resistencia antimicrobiana constituye una de las principales amenazas para la salud pública mundial, impulsada por el uso indiscriminado de antibióticos y la capacidad evolutiva de los microorganismos. Este capítulo presenta una revisión sistemática de los antibióticos de última generación como herramientas clave frente a bacterias multirresistentes. Se analizaron 36 artículos recientes (2020–2025) que evalúan nuevas combinaciones  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, cefalosporinas sideróforas y fármacos innovadores como lefamulina, delafloxacino, tedizolid y lipoglicopéptidos de acción prolongada. Los resultados evidencian mejoras significativas en eficacia clínica, farmacocinética y seguridad, así como reducción de la mortalidad en infecciones nosocomiales y complicadas. Además, se abordan los avances en tratamiento de tuberculosis resistente con bedaquilina, delamanida y pretomanida, y la relevancia de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) para contener la resistencia emergente. Por último, se destaca la necesidad de integrar innovación terapéutica, diagnóstico rápido y vigilancia microbiológica como pilares esenciales para garantizar la eficacia de los antibióticos en la próxima década.

**Palabras clave:** antibióticos, antimicrobianos, bacterias resistentes, resistencia bacteriana, nuevos fármacos.

## ABSTRACT:

Antimicrobial resistance constitutes one of the major threats to global public health, driven by the indiscriminate use of antibiotics and the evolutionary adaptability of microorganisms. This chapter presents a systematic review of next-generation antibiotics as key tools against multidrug-resistant bacteria. Thirty-six recent articles (2020–2025) were analyzed, evaluating new  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations, siderophore cephalosporins, and innovative drugs such as lefamulin, delafloxacin, tedizolid, and long-acting lipoglycopeptides. The results demonstrate significant improvements in clinical efficacy, pharmacokinetics, and safety, as well as reduced mortality in nosocomial and complicated infections. Furthermore, advances in the treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline, delamanid, and pretomanid are discussed, along with the importance of antimicrobial stewardship programs (ASPs) in containing emerging resistance. Finally, the need to integrate therapeutic innovation, rapid diagnostics, and microbiological surveillance is highlighted as an essential foundation for ensuring antibiotic effectiveness in the coming decade.

**Keywords:** antibiotics, antimicrobials, resistant bacteria, bacterial resistance, new drugs.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) en la actualidad constituye una de las mayores amenazas para la salud pública mundial, este fenómeno de origen natural está asociado a distintos procesos evolutivos y genéticos que los microorganismos han ido adquiriendo con el paso del tiempo lo que ha causado que se alcance proporciones alarmantes, este incremento está relacionado a distintos factores el más destacado es el uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos lo que expone una práctica ineficiente en la gestión sanitaria, lo que ha ocasionado que las infecciones sean cada vez más difíciles de tratar, esto pone en riesgo la eficacia de tratamientos convencionales frente a patologías comunes y potencialmente mortales tales como la neumonía, malaria, tuberculosis, VIH y las infecciones postoperatorias <sup>(1)</sup>.

La RAM por lo tanto constituye una consecuencia directa de la evolución adaptativa de microorganismos multirresistentes frente a la presión selectiva impuesta por el uso y sobre todo el abuso de los antibióticos, lo que llevo a la creación de una nueva generación de fármacos que la combatan <sup>(1)</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se desarrolló mediante una revisión bibliográfica sistemática con un enfoque descriptivo y analítico, orientado a examinar los antibióticos de última generación como nuevas armas frente a la resistencia bacteriana. La búsqueda de información se realizó exclusivamente en idioma inglés y se limitó a publicaciones de los últimos cinco años (2020–2025), con el propósito de garantizar la actualidad y validez científica de las fuentes, las bases de datos consultadas fueron Scopus y Web of Science (WOS), seleccionadas por su alto impacto y rigurosidad académica, para las búsquedas se emplearon palabras clave relacionadas con el tema.

Se recolectaron 36 artículos científicos, de los cuales se realizó una selección exhaustiva considerando relevancia de la información, calidad metodológica y originalidad de resultados, se excluyeron aquellos con información repetida, insuficiente o sin respaldo experimental, los artículos seleccionados sirvieron como base para la discusión y el análisis comparativo sobre los mecanismos de acción, espectro antimicrobiano, eficacia terapéutica y desafíos clínicos de estos fármacos frente a las bacterias multirresistentes.

## RESULTADOS

### Principales grupos de antibióticos de última generación

#### 1. Nuevas combinaciones $\beta$ -lactámicos/inhibidor de $\beta$ -lactamasa

##### Ceftolozano/Tazobactam

El ceftolozano/tazobactam es una combinación de fármacos formada principalmente por una cefalosporina de acción antipseudomónica con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, su mecanismo de acción se basa fundamentalmente en inhibir la síntesis de la pared bacteriana a través de la unión del ceftolozano a las PBPs, lo que provoca lisis celular; el tazobactam bloquea enzimas AmpC y ESBL, protegiendo al ceftolozano de la hidrólisis. Su espectro antimicrobiano se centra en bacterias Gram negativas, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Enterobacterales* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. El ensayo clínico ASPECT-NP confirmó su eficacia frente al meropenem en neumonía nosocomial y asociada a ventilador. Se administra por vía intravenosa (3 g cada 8 h), posee buena penetración pulmonar y estabilidad apropiada para infusión continua, su efectividad depende del tiempo en que la

concentración plasmática supera la CIM ( $T > MIC$ ), asegurando exposición óptima incluso en pacientes críticos <sup>(2-4)</sup>.

### **Ceftazidima/Avibactam**

La Ceftazidima/Avibactam es una combinación que une una cefalosporina de tercera generación con un inhibidor no  $\beta$ -lactámico de  $\beta$ -lactamasas. La ceftazidima inhibe la síntesis de la pared bacteriana y el avibactam bloquea enzimas de clase A, C y D, ampliando el espectro frente a patógenos productores de  $\beta$ -lactamasas. Espectro activo contra *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterales con  $\beta$ -lactamasas AmpC o ESBL. Están indicadas en infecciones intraabdominales complicadas, neumonías e infecciones del tracto urinario (ITU), siendo clasificada por la OMS como antibiótico de reserva ante bacterias panresistentes (*Klebsiella pneumoniae* KPC). Su farmacocinética demuestra estabilidad hasta 72 h a 4 °C lo que permite infusiones prolongadas, su farmacodinamia sugiere sinergia al afectar la síntesis del peptidoglucano mediante la unión a PBPs y la inhibición de  $\beta$ -lactamasas <sup>(4,5)</sup>.

### **Meropenem/Vaborbactam**

Esta combinación se desarrolló para contrarrestar resistencias mediadas por carbapenemasas tipo KPC. El meropenem ( $\beta$ -lactámico carbapenémico) inhibe la síntesis de la pared bacteriana y el vaborbactam, un inhibidor borónico cíclico bloquea  $\beta$ -lactamasas de clase A y C, restaurando la actividad antibacteriana. Su espectro se limita a Enterobacterales productores de KPC, con baja eficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha reportado su éxito clínico en infecciones graves por *K. pneumoniae* KPC-3, ambos fármacos presentan eliminación renal y comportamiento farmacocinético estable; las infusiones continuas permiten mantener concentraciones plasmáticas por encima de la CIM, su farmacodinamia muestra actividad bactericida dependiente del tiempo, optimizada mediante infusión prolongada para maximizar la eficacia y reducir el riesgo de resistencia <sup>(6,7)</sup>.

### **Imipenem/Relebactam**

Esta combinación involucra tres componentes un carbapenémico, cilastatina (inhibidor de la dehidropeptidasa) y relebactam (inhibidor de  $\beta$ -lactamasas). El imipenem se une a las PBPs 1 y 2 ocasionando lisis bacteriana, mientras el relebactam inhibe  $\beta$ -lactamasas de clase A y C, presentan amplio espectro frente a bacilos Gram negativos

multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* MDR/XDR y *Enterobacterales* KPC/AmpC, la resistencia en cepas de *K. pneumoniae* se asocia a mutaciones del gen *ompK36*, que alteran la permeabilidad de membrana lo que limita su eficacia. . Indicados para infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), infecciones urinarias complicadas (cUTI), neumonía hospitalaria y asociada a ventilador, en el ensayo RESTORE-IMI-1, el 71 % de los pacientes tratados logró una respuesta clínica favorable, con menor mortalidad y nefrotoxicidad respecto al tratamiento convencional. Su farmacocinética es hidrofílica y de eliminación renal, con niveles plasmáticos sostenidos, su farmacodinamia depende del T>MIC, optimizado por el relebactam <sup>(8,9)</sup>.

## 2. Nuevas Cefalosporinas

### Cefiderocol

El cefiderocol es una cefalosporina siderófora, la cual actúa a través de la formación de un complejo con el hierro férrico extracelular que ayuda a su transporte a través de la membrana externa de bacterias gram negativas, una vez dentro, presenta una acción bactericida al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP3) e inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana <sup>(10)</sup>.

Su espectro antimicrobiano incluye una amplia gama de bacterias gram negativas aerobias multirresistentes tales como *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*, sin embargo, no poseen actividad contra bacterias Gram positivas ni anaerobias <sup>(10)</sup>.

Esta indicado para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas, neumonía asociada a ventilador y neumonía hospitalaria, poseen una vida media plasmática de 1.98 a 2.74 horas, con una baja variabilidad interindividual y eliminación renal, su farmacodinamia tiene relación con el tiempo durante el cual la concentración libre del fármaco supera la concentración mínima inhibitoria, lo cual lo hace eficaz cuando este parámetro alcanza el 75% del intervalo de dosificación <sup>(10)</sup>.

## 3. Nuevos macrólidos, oxazolidinonas y quinolonas

### Lefamulina

Lefamulina mostró exposición predecible IV/VO (biodisponibilidad ~28 %, t<sub>1/2</sub> ≈10 h) y óptimo índice fAUC/MIC>2, con alta penetración pulmonar (LEL≈5× plasma).

En LEAP 1–2 demostró no inferioridad frente a moxifloxacino en NAC moderada-grave, respuesta temprana >87 %, espectro sobre patógenos típicos/atípicos y seguridad favorable sin QTc ni hepatotoxicidad relevantes, facilitando transición IV-VO ambulatoria <sup>(12,13)</sup>.

### **Delafloxacino**

Fluoroquinolona aniónica con doble diana que mantiene actividad en pH ácido. En ABSSSI y NAC fue no inferior (curación 82–87 %; ITT 87,2 % vs 88,9 %,  $p>0,05$ ), con eficacia frente a MRSA y *S. pneumoniae* multirresistente y bajo perfil de EA. Modelado poblacional (tres compartimentos) y simulaciones respaldan 300 mg IV q12h (o 200 mg si <60 kg) para PTA>90 %; mayor peso redujo AUC ( $r=-0,67$ ). Bioequivalencia 0,8–1,25; sin EA graves <sup>(14,15)</sup>.

### **Tedizolid**

Tedizolid fue no inferior a linezolid (82–88 %,  $p>0,05$ ) con tratamiento más corto (6 vs 10–14 días) y biodisponibilidad ~91 %, vida media ~12 h y dosificación diaria. Estudios genotípicos muestran MIC<sub>50/90</sub> de 4/8 mg/L y actividad residual frente a mutaciones 23S (G2576T), aunque T2504A eleva MIC; menor requerimiento PK/PD y menos hematotoxicidad que linezolid <sup>(16,17)</sup>.

## **4. Lipoglicopéptidos de acción prolongada**

Dalbavancina y oritavancina exhiben vidas medias largas (~14 y 10 días), AUC/MIC alto y MIC<sub>50/90</sub> muy bajas frente a Gram positivos, permitiendo dosis única/semanal con adherencia >95 % y EA leves. Datos controlados y series muestran éxito clínico 85–93 %, menor recurrencia y ausencia de nefro/hepatotoxicidad relevante; en cohorte de >42.000 pacientes su efectividad fue comparable a esquemas estándar, con menos reingresos y beneficio particular en osteomielitis <sup>(18-20)</sup>.

## **5. Nuevos agentes antimicobacterianos y otros específicos**

Bedaquilina (ATP sintasa) y delamanida (ácidos micólicos) en combinación lograron éxito 86 %, conversión de esputo rápida y buena seguridad (QTc 7,8 % sin eventos graves). Regímenes con pretomanida (BPAL/BPaLM) alcanzaron 89–91 % de curación en XDR-TB, limitados por toxicidades asociadas a linezolid. Nuevas

oxazolidinonas (sutezolid, delpazolid, etc.) mostraron MIC menores, actividad bactericida sostenida y menor toxicidad mitocondrial en modelos preclínicos <sup>(21-23)</sup>.

## 6. Aplicaciones clínicas y escenarios terapéuticos

En bacteriemias nosocomiales (n=2967) la mortalidad fue 26,9 %, mayor con *A. baumannii* (OR 3,2) y *K. pneumoniae* (OR 2,7), con resistencias relevantes a CAZ-AVI y MER-VAB. En KPC-Kp, MER-VAB temprano ( $\leq 48$  h) redujo mortalidad (HR 0,69) y elevó curación (79,1 %). Dalbavancina en OPAT alcanzó 91 % de curación, 0 % mortalidad y menor estancia/costos. Nuevos inhibidores  $\beta$ -lactamasa (CAZ-AVI, MER-VAB, IMI-REL) lograron 70–80 % de curación y ~40 % menos mortalidad vs colistina, con ventajas diferenciales por mecanismo de resistencia <sup>(24-28)</sup>.

## 7. Estrategias de uso racional y PROA

PROA reducen consumo de carbapenémicos/polimixinas y controlan MMR sin aumentar mortalidad; PCT optimiza duración (AUC-ROC 0,85). En Colombia, caída de 20–45 % en uso total y reducción de resistencias en *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, con mayor efecto en PROA intensivos. Paneles moleculares rápidos acortan a ~4,5 h la detección de patógenos/resistencias y permiten desescalar precozmente. En Medio Oriente, PROA disminuyeron consumo (–24,3 %), resistencias y estancias; se requiere mejorar adherencia a guías <sup>(29-32)</sup>.

## 8. Perspectivas futuras

Aumenta el pipeline (34→51 Fase II–III), con mitad de agentes no tradicionales (CARB-X), aunque solo 6 clases nuevas desde 2000. AMPs y fagoterapia muestran sinergias, control de biofilm y reducción de mortalidad en MMR; persisten retos de estandarización, toxicidad y regulación. La epidemiología global de MDR y disparidades regionales subrayan la urgencia de innovación y acceso <sup>(33-36)</sup>.

## Discusión

En el año 2022 Gaibani et al. en su estudio ofrecen una visión crítica sobre los mecanismos moleculares que sustentan la resistencia a las combinaciones  $\beta$ -lactámico/inhibidor de  $\beta$ -lactamasa en bacilos Gram negativos multirresistentes. Los autores sostienen que, si bien estas asociaciones representan un avance terapéutico frente a patógenos difíciles de tratar, la rápida aparición de cepas resistentes cuestiona su eficacia

sostenida, como en el caso de ceftazidima/avibactam que describen mutaciones en el gen *blaKPC* y alteraciones en porinas (OmpK35/OmpK36) como factores críticos, lo que coincide con la observación de Shields et al. sobre la emergencia de variantes KPC-3 resistentes durante la terapia, por su parte, meropenem/vaborbactam enfrentan resistencias asociadas a deficiencias de permeabilidad y sobreexpresión de *blaKPC*, mientras que la resistencia a imipenem/relebactam se relaciona con la pérdida funcional de porinas y la producción de carbapenemasas de clase B y D. En conjunto, los hallazgos del artículo enfatizan que, a pesar del valor clínico inicial de estos antimicrobianos, su uso indiscriminado puede favorecer mecanismos cruzados de resistencia, evidenciando la necesidad urgente de vigilancia fenotípica y genotípica continua en entornos clínicos <sup>(11)</sup>.

Los datos consolidan a lefamulina como alternativa eficaz y segura en NAC, con ventaja de alta penetración pulmonar y perfil de seguridad favorable frente a macrólidos/quinolonas; su valor crecerá al expandir evidencia en poblaciones especiales y entornos nosocomiales. Delafloxacino añade utilidad en escenarios ácidos (piel, pulmonar) y contra MRSA, con base PK/PD sólida y posibles ajustes por peso; su papel en infecciones graves y compromiso orgánico requiere estudios dirigidos. Tedizolid aporta potencia, menor requerimiento de exposición y mejor tolerabilidad hematológica, relevante para tratamientos prolongados o pacientes inmunocomprometidos, manteniendo actividad incluso con algunas mutaciones ribosomales, lo que justifica vigilancia molecular y estandarización de pruebas de susceptibilidad <sup>(12-17)</sup>.

Los lipoglicopéptidos de acción prolongada ofrecen un cambio de paradigma: eficacia comparable o superior y logística ambulatoria con dosis infrecuentes, lo que impacta adherencia, costos y flujo hospitalario. Su utilidad es notable en osteomielitis, infecciones protésicas y poblaciones con barreras de acceso (p. ej., PWUD), con señal de reducción de readmisiones; la selección de pacientes y el control del foco siguen siendo determinantes del éxito <sup>(18-20)</sup>.

En Gram negativos multirresistentes, la estrategia óptima combina inicio precoz, elección del inhibidor  $\beta$ -lactamasa según el mecanismo (OXA-48 vs KPC) y rápida confirmación microbiológica. MER-VAB muestra robustez frente a KPC y resultados superiores con inicio temprano; CAZ-AVI conserva ventaja frente a OXA-48 pero su menor penetración pulmonar podría limitarlo en neumonía grave; IMI-REL se posiciona

en *P. aeruginosa* difícil. La priorización del “mecanismo-dirigido” más control de foco y soporte hemodinámico explica la mejora en mortalidad y curación observadas <sup>(24-28)</sup>.

Las terapias frente a TB resistente avanzan con combinaciones que acortan tiempos de conversión y elevan tasas de curación. Bedaquilina-delamanida muestran sinergia clínicamente significativa, si bien exige monitorización de QTc. Pretomanida integra regímenes abreviados de alta eficacia, limitados por toxicidades de linezolid; aquí las nuevas oxazolidinonas (sutezolid/delpazolid) podrían mantener eficacia con menor toxicidad mitocondrial, abriendo la puerta a esquemas más seguros y accesibles <sup>(21-23)</sup>.

Los PROA emergen como el “sistema operativo” que habilita el impacto clínico de los nuevos antibióticos: enlazan diagnóstico rápido, farmacocinética/farmacodinámica, vigilancia local y educación, reduciendo consumo y resistencias sin penalizar resultados. El éxito depende de intensidad programática, soporte institucional y capacidades de laboratorio; los paneles moleculares y biomarcadores permiten desescalar con seguridad, disminuyendo presión selectiva y costos <sup>(29-32)</sup>.

## CONCLUSIONES

Los antibióticos de última generación se han convertido en una herramienta decisiva frente a la creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana. Las nuevas combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, junto con moléculas innovadoras como lefamulina, delafloxacino y tedizolid, han permitido recuperar la eficacia frente a microorganismos que antes mostraban una respuesta terapéutica limitada. Los lipoglicopéptidos de acción prolongada aportan una ventaja clínica y logística importante al reducir los intervalos de dosificación y favorecer el manejo ambulatorio, lo que se traduce en menor estancia hospitalaria y mejor adherencia. De igual forma, los avances en tratamientos para tuberculosis resistente, con fármacos como bedaquilina, delamanida y pretomanida, amplían el horizonte terapéutico en escenarios de difícil control. Sin embargo, la verdadera sostenibilidad de estos logros depende del uso racional de los antimicrobianos. Los programas de optimización (PROA) se consolidan como una estrategia esencial para preservar su eficacia y contener la aparición de nuevas resistencias, reforzando así el vínculo entre la innovación científica y la responsabilidad clínica.

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial - OPS/OMS. [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistenciaantimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>
2. Ibe Y, Kakizaki R, Inamura H, Ishigo T, Fujiya Y, Inoue H, et al. Tazobactam/ceftolozane and tobramycin combination therapy in extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in severe burn injury: a case report. *J Pharm Health Care Sci*. 2023 Dec 1;9(1).
3. Martin-Loeches I, Shorr AF, Wunderink RG, Kollef MH, Timsit JF, Yu B, et al. Outcomes in participants with ventilated nosocomial pneumonia and organ failure treated with ceftolozane/tazobactam versus meropenem: a subset analysis of the phase 3, randomized, controlled ASPECT-NP trial. *Ann Intensive Care*. 2023 Dec 1;13(1).
4. Fernández-Rubio B, Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, Luque-Márquez R, López-Cortés LE, Luque S, et al. Stability Studies of Antipseudomonal Beta Lactam Agents for Outpatient Therapy. *Pharmaceutics*. 2023 Dec 1;15(12).
5. Hussein M, Allobawi R, Zhao J, Yu H, Neville SL, Wilksch J, et al. Integrated Transcriptomic and Metabolomic Mapping Reveals the Mechanism of Action of Ceftazidime/Avibactam against Pan-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *ACS Infect Dis*. 2023 Dec 8;9(12):2409–22.
6. Larcher R, Laffont-Lozes P, Naciri T, Bourgeois PM, Gandon C, Magnan C, et al. Continuous infusion of meropenem–vaborbactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a critically ill patient with augmented renal clearance. *Infection*. 2023 Dec 1;51(6):1835–40.
7. Lee SY, Gill CM, Nicolau DP, Aktas E, Alfouzan W, Bourassa L, et al. Activity of novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations against serine carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023 Dec 1;78(12):2795–800.
8. Kunz Coyne AJ, El Ghali A, Holger D, Rebold N, Rybak MJ. Therapeutic Strategies for Emerging Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Vol. 11, *Infectious Diseases and Therapy*. Adis; 2022. p. 661–82.
9. Palomba E, Comelli A, Saluzzo F, Di Marco F, Matarazzo E, Re N Lo, et al. Activity of imipenem/relebactam against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and the possible role of Ompk36 mutation in determining resistance: an Italian retrospective analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2025 Dec 1;24(1).

10. Parsels KA, Mastro KA, Steele JM, Thomas SJ, Kufel WD. Cefiderocol: A novel siderophore cephalosporin for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Vol. 76, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford University Press; 2021. p. 1379–91.
11. Gaibani P, Giani T, Bovo F, Lombardo D, Amadesi S, Lazzarotto T, et al. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. Vol. 11, *Antibiotics*. MDPI; 2022.
12. Hu Y, Wei Q, Bian X, Yang X, Yu J, Wang J, et al. Pharmacokinetic, pharmacokinetic/pharmacodynamic, and safety investigations of lefamulin in healthy Chinese subjects. *Antibiotics*. 2023;12(9):1391. doi:10.3390/antibiotics12091391.
13. Papageorgiou D, Gavatha M, Efthymiou D, Polyzou E, Tsiakalos A, Akinosoglou K. New antibiotics for lower respiratory tract infections. *Microbiol Res*. 2025;16:135. doi:10.3390/microbiolres16070135.
14. Turban A, Guérin F, Dinh A, Cattoir V. Updated review on clinically-relevant properties of delafloxacin. *Antibiotics*. 2023;12(8):1241. doi:10.3390/antibiotics12081241.
15. Lv JX, Huang YH, Kafaut F, Wang YH, Su C, Ma JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous delafloxacin in healthy subjects: model-based dose optimization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;68(7):e00428-24. doi:10.1128/aac.00428-24.
16. Samajdar SS, Chatterjee R, Mukherjee S, Behera M, Venkatraman S, Pal J, et al. Tedizolid: A comprehensive review of pharmacology, clinical applications and future directions in antimicrobial resistance. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis*. 2025;15(3):242–246. doi:10.21608/aeji.2025.346739.1441.
17. Shoji R, Maeda M, Yamaguchi K, Takuma T, On R, Ugajin K, et al. Resistance mechanisms and tedizolid susceptibility in clinical isolates of linezolid-resistant bacteria in Japan. *JAC Antimicrob Resist*. 2025;7(4):dlaf097. doi:10.1093/jacamr/dlaf097.
18. Hussein M, Barclay J, Baker M, Wu Y, Thombare VJ, Patil N, et al. A comparative review of the pharmacology of dalbavancin and oritavancin for Gram-positive infections: birds of a feather or apples and oranges? *Infect Dis Ther*. 2025;14(1):1–48. doi:10.1007/s40121-025-01215-1.
19. Tran TT, Gomez Villegas S, Aitken SL, Butler-Wu SM, Soriano A, Werth BJ, Munita JM. New perspectives on antimicrobial agents: long-acting lipoglycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(6):e02614-20. doi:10.1128/aac.02614-20.
20. Goodman-Meza D, Weiss RE, Poimboeuf ML, Feng J, Vijayan T, Martinello M, et al. Comparative effectiveness of long-acting lipoglycopeptides vs standard-of-care

- antibiotics in serious bacterial infections. *JAMA Netw Open*. 2025;8(5):e2511641. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.11641.
21. Zhu H, Zhou X, Zhuang Z, Li L, Bi J, Mi K. Advances of new drugs bedaquiline and delamanid in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis in children. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1183597. doi:10.3389/fcimb.2023.1183597.
22. Guo C, Nie L, Song Y, Liu R, Wu X, Shang Y, et al. Efficacy and safety of combined bedaquiline and delamanid use among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Beijing, China. *Biomed Environ Sci*. 2024;37(10):1195–1203. doi:10.3967/bes2024.088.
23. Chen RH, Burke A, Cho JG, Alffenaar JW, Davies Forsman L. New oxazolidinones for tuberculosis: are novel treatments on the horizon? *Pharmaceutics*. 2024;16(6):818. doi:10.3390/pharmaceutics16060818
24. Pipitò L, Bono E, Mazzola CV, Rubino R, Anastasia A, Distefano SA, et al. Outcome of bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria: a 7-year retrospective study at the University Hospital of Palermo, Italy. *Antibiotics*. 2025;14(5):464. doi:10.3390/antibiotics14050464.
25. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, De Pascale G, Cascio A, De Rosa FG, et al. Outcomes and predictors of mortality in patients with KPC-Kp infections treated with meropenem-vaborbactam: an observational multicenter study. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(6):ofae273. doi:10.1093/ofid/ofae273.
26. Tiseo G, Galfo V, Riccardi N, Suardi LR, Pogliaghi M, Giordano C, et al. Real-world experience with meropenem/vaborbactam for the treatment of infections caused by ESBL-producing Enterobacterales and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(5):901–913. doi:10.1007/s10096-024-04758-2.
27. Bao H, Igwilo-Alaneme R, Sonia F, Cowman K, Kahn M, Nori P. Dalbavancin as an alternative to traditional outpatient parenteral antimicrobial therapy for deep Gram-positive infections: an observational, retrospective review. *Ther Adv Infect Dis*. 2024;11:20499361241245523. doi:10.1177/20499361241245523.
28. Karaikos I, Galani I, Daikos GL, Giamarellou H. Breaking through resistance: a comparative review of new  $\beta$ -lactamase inhibitors (avibactam, vaborbactam, relebactam) against multidrug-resistant superbugs. *Antibiotics*. 2025;14(5):528. doi:10.3390/antibiotics14050528.
29. de Carvalho FRT, Telles JP, Tuon FFB, Rabello Filho R, Caruso P, Correa TD. Antimicrobial stewardship programs: A review of strategies to avoid polymyxins and

- carbapenems misuse in low middle-income countries. *Antibiotics*. 2022;11(3):378. doi:10.3390/antibiotics11030378.
30. Pallares C, Hernández-Gómez C, Appel TM, Escandón K, Reyes S, Salcedo S, et al. Impact of antimicrobial stewardship programs on antibiotic consumption and antimicrobial resistance in four Colombian healthcare institutions. *BMC Infect Dis*. 2022;22:420. doi:10.1186/s12879-022-07410-6.
31. Vulpie S, Licker M, Izmendi O, Muntean D, Lungeanu D, Zembrod BS, et al. Rapid syndromic testing: a key strategy for antibiotic stewardship in ICU patients with pneumonia. *Antibiotics*. 2025;14(5):426. doi:10.3390/antibiotics14050426.
32. Ababneh MA, Nasser SA, Rababa'h AM. A systematic review of Antimicrobial Stewardship Program implementation in Middle Eastern countries. *Int J Infect Dis*. 2021;105:746–752. doi:10.1016/j.ijid.2021.03.035.
33. Gajic I, Tomic N, Lukovic B, Jovicevic M, Kekic D, Petrovic M, et al. A comprehensive overview of antibacterial agents for combating multidrug-resistant bacteria: the current landscape, development, future opportunities, and challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(3):221. doi:10.3390/antibiotics14030221.
34. Butler MS, Vollmer W, Goodall ECA, Capon RJ, Henderson IR, Blaskovich MAT. A review of antibacterial candidates with new modes of action. *ACS Infect Dis*. 2024;10(10):3440–3474. doi:10.1021/acsinfecdis.4c00218.
35. Dad N, Elsayy MA, Humphreys G, Pluen A, Lu JR, McBain AJ. A critical view of antimicrobial peptides: exploring their potential and the barriers to realization. *J Appl Microbiol*. 2025;136(5):lxaf087. doi:10.1093/jambio/lxaf087.
36. Kapoor A, Mudaliar SB, Bhat VG, Chakraborty I, Prasad ASB, Mazumder N. Phage therapy: a novel approach against multidrug-resistant pathogens. *3 Biotech*. 2024;14(256):1–20. doi:10.1007/s13205-024-04101-8.

