



BOLETIN INFORMATIVO Nro. 5 – SEPTIEMBRE 2025

ACTUALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE AZTREONAM-AVIBACTAM EN ENTEROBACTERALES Y STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

PROPUESTAS INTERPRETATIVAS Y DIAGNÓSTICAS ADAPTADAS AL CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO ARGENTINO

VERSION 2.0 – Septiembre 2025

Este documento ha sido actualizado en abril de 2026 respecto a las pruebas de sensibilidad para el esquema antibiótico aztreonam-avibactam (ATM-AVI) en Enterobacterales. Ver el Boletín Nro 2 del PCC-Nacional de abril de 2026 en: <https://antimicrobianos.com.ar/category/boletines-pccnac/>

El presente documento es una actualización del Boletín Nro. 2 del PCC-Nacional de abril de 2025 sobre las pruebas de sensibilidad para el esquema antibiótico de aztreonam-avibactam (ATM-AVI) en Enterobacterales y su ampliación para *Stenotrophomonas maltophilia* (<https://antimicrobianos.com.ar/2025/04/recomendaciones-lnr-ampicilina-sulbactam-aztreonam-avibactam-e-imipenem-relebactam/>).

El objetivo de este resumen es actualizar y ampliar los criterios interpretativos disponibles con la evidencia generada a la fecha y emitir las recomendaciones y sugerencias adaptadas al contexto epidemiológico argentino. Cabe destacar que este documento no reemplaza las normas vigentes establecidas por CLSI o EUCAST, sino que busca complementarlas desde una perspectiva local.

1. AZTREONAM-AVIBACTAM vs ENTEROBACTERALES

Aztreonam-avibactam es una nueva formulación antibiótica recientemente disponible en el país, que permite el abordaje terapéutico de infecciones por bacilos gran negativos productores de metalo-beta-lactamasas. El blanco terapéutico dependerá del género involucrado y el mecanismo de resistencia a carbapenem.

A mediados de 2024, EUCAST definió el punto de corte por difusión y CIM para la combinación aztreonam-avibactam, que fueron finalmente incluidos en la

Edición 2025 (Tabla1). Estos puntos de corte de aztreonam-avibactam corresponden exclusivamente a esta formulación farmacéutica que contiene 1.5 g de aztreonam y 0.5 g de avibactam, sin ceftazidima (nombre comercial Emblaveo®), la cual ha sido aprobada con una posología de administración cada 6 horas, mediante infusión de 3 horas

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>).

Recientemente, aztreonam-avibactam también ha sido también aprobado por FDA y se han establecido puntos de corte clínicos para Enterobacterales para la formulación de 1.5/0.5 g q6h en una infusión de 3h

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217906Orig1s000lbl.pdf,

<https://www.fda.gov/drugs/development-resources/aztreonam-and-avibactam-injection>) (Tabla 1).

Los puntos de corte de CLSI y EUCAST para la formulación ATM-AVI fueron definidos según las probabilidades de alcanzar los objetivos combinados PK/PD para aztreonam de 60% $fT > MIC$ de ATM-AVI y para avibactam de 50% $fT > Ct$ de 2,5 mg/L (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Aztreonam-avibactam_Rationale_Document_v.1.0_20240703.pdf).

Tabla 1. Puntos de corte de ATM-AVI según EUCAST y FDA 2025

Aztreonam-avibactam	Difusión (mm) (30/20µg)				CIM (µg/ml)		
	S	I	ATU	R	S	I	R
EUCAST 2025	≥25	-	22-24	≤24	≤4/4	-	≥8/4
FDA 2025	≥ 21	18 – 20	-	≤ 17	≤ 4/4	8/4	≥ 16/4
LNR 2025	≥ 21	18 – 20	-	≤ 17	≤ 4/4	8/4	≥ 16/4

El numerador corresponde a la CIM de aztreonam y el denominador a la concentración de avibactam en la prueba de sensibilidad. ATU: zona de incertidumbre técnica.

Hay coincidencia en los puntos de corte de sensibilidad de EUCAST y FDA en términos de CIM, con diferencia de una dilución en la categorización de las cepas resistentes. Sin embargo, a pesar de utilizar discos con la misma carga (30/20 µg), no se dispone aún de una armonización internacional en los puntos de corte por difusión de ATM-AVI.

En base a estudios recientes de correlación realizados por el LNR utilizando una colección de 200 aislamientos de Enterobacterales contemporáneos (100 productores de KPC y 100 de MBL), se pudieron establecer los criterios locales de interpretación del método de difusión de ATM-AVI con el disco de 30/20 µg, encontrándose coincidencia con las zonas de inhibición propuestas por FDA 2025 (Marchetti P y cols., Assessment of aztreonam-avibactam (ATM-AVI) CLSI 30/20 µg disk content against carbapenemase-producing Enterobacterales (CPEs), 34 ECCMID, 2024, <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/05/ECCMID-2024-ATM-AVI-DISKS.pdf>; Marchetti P, XVI Congreso Argentino de Microbiología, 2024. <http://antimicrobianos.com.ar/2024/08/desempeno-del-disco-de-aztreonam-avibactam-atm-avi-3020-g-frente-a-enterobacterales-productores>).

IMPORTANTE: Los puntos de corte ATM-AVI de EUCAST, FDA y LNR 2025 (Tabla 1) no deben extrapolarse para interpretar la sensibilidad cuando se utiliza la co-administración de las dos formulaciones ceftazidima/avibactam (2/0.5 g) más aztreonam (2 g).

Previo a la disponibilidad de la nueva formulación de ATM-AVI en el país, el abordaje terapéutico de Enterobacteriales productores de MBL consistía en la co-administración de ceftazidima/avibactam (CZA, 2/0.5 g) y aztreonam (2 g), generalmente administrados cada 8 horas mediante infusión extendida. Aunque esta combinación de dos antimicrobianos ha demostrado excelente eficacia clínica y es recomendada por IDSA como el tratamiento de elección frente a Enterobacteriales con MBL (Tamma PD, y cols., Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024 Aug 7:ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403), no cuenta con estudios PK/PD conjuntos formalizados, ni aprobación de FDA/EMA, motivo por el cual no se han emitido puntos de corte de EUCAST/FDA para esta estrategia terapéutica combinada.

Para cubrir esta ausencia de puntos de corte, el LNR estableció puntos de corte epidemiológicos para la CO-ADMINISTRACION de CAZ-AVI más ATM, que permiten diferenciar población salvaje de la no-salvaje a ATM-AVI:

- CIM aztreonam + ceftazidima/avibactam \leq 1 mg/L: Salvaje*
- CIM aztreonam + ceftazidima/avibactam \geq 2 mg/L: No-salvaje

(*T-ECOFF según EUCAST para aztreonam-avibactam de 0,5 mg/L con un intervalo de confianza de 0.25 – 1 mg/L; https://www.eucast.org/mic_and_zone_distributions_and_ecoffs).

Metodologías recomendadas por el LNR para evaluar e interpretar la sensibilidad a Aztreonam-avibactam en Enterobacteriales

Considerando la situación excepcional de coexistencia de dos formulaciones con igual finalidad terapéutica pero con esquemas de dosificación distintos, y dado que desde julio de 2025 se encuentran disponibles en el mercado local discos comerciales de aztreonam-avibactam (Britania®, 30/20 µg), el LNR recomienda aplicar los criterios de interpretación detallados en la Tabla 2, en función de la formulación farmacéutica indicada al paciente y conforme a la metodología establecida para la evaluación de la sensibilidad a ATM-AVI.

Tabla 2. Resumen de puntos de corte 2025 para ATM-AVI en Enterobacteriales recomendados por el LNR, según la formulación empleada y metodología de evaluación de la sensibilidad

FORMULACION FARMACEUTICA	METODOLOGIA DE SENSIBILIDAD	PUNTO DE CORTE CLINICO			PUNTO DE CORTE EPIDEMIOLOGICO	
		SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	SALVAJE	NO-SALVAJE
CO-ADMINISTRACION CEFTAZIDIMA/ AVIBACTAM + AZTREONAM (2 /0.5 g + 2 g, q8h)	CIM ¹	-	-	-	\leq 1/4	\geq 2/4
	DISCO (30/20 µg) ²	-	-	-	\geq 25	\leq 24
	PREDIFUSION (discos de CZA 14 µg + ATM 30 µg) ³	-	-	-	\geq 17	\leq 15
	AVITEST (disco de ATM 30 µg en placa MHA + 4 µg/ml AVI) ⁴	-	-	-	\geq 26	\leq 21
AZTREONAM AVIBACTAM (1.5/0.5 g, q6h)	CIM ⁵	\leq 4/4	8/4	\geq 16/4	-	-
	DISCO (30/20 µg) ⁵	\geq 21	20-18	\leq 17	-	-

Zonas de inhibición en mm. CIM en µg/ml. El numerador corresponde a la CIM de aztreonam y el denominador a la concentración de avibactam en la prueba de sensibilidad

1. Marchetti P y cols, 34 ECCMID, 2024, <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/05/ECCMID-2024-ATM-AVI-DISKS.pdf>; Marchetti P, XVI Congreso Argentino de Microbiología, 2024. <http://antimicrobianos.com.ar/2024/08/desempeno-del-disco-de-aztreonam-avibactam-atm-avi-3020-g-frente-a-enterobacterales-productores>
2. Marchetti P y cols, 34 ECCMID, 2024, <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/05/ECCMID-2024-ATM-AVI-DISKS.pdf>; Marchetti P, XVI Congreso Argentino de Microbiología, 2024. <http://antimicrobianos.com.ar/2024/08/desempeno-del-disco-de-aztreonam-avibactam-atm-avi-3020-g-frente-a-enterobacterales-productores>
3. Pasteran F y cols 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) 2021 <https://antimicrobianos.com.ar/2021/04/validation-of-a-rapid-predifussion-disk-assay-to-determine-aztreonam-plus-avibactam-atm-avi-susceptibility-for-carbapenemase-producing-enterobacterales-cpe/>; <https://antimicrobianos.com.ar/2021/02/protocolo-predifusion-rapida-aztreonam-avibactam/>
4. Pasteran F y cols. ASM Microbe 2021. <https://antimicrobianos.com.ar/2022/06/validation-of-the-avibactam-agar-tests-avitest-to-determine-aztreonam-plus-avibactam-atm-avi-susceptibility-for-carbapenemase-producing-enterobacterales-cpe/>; <https://antimicrobianos.com.ar/2025/04/protocolo-avitest/>
5. FDA: (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217906Orig1s000lbl.pdf)

Los discos de ATM-AVI (30/20 µg) pueden utilizarse para evaluar la sensibilidad de ambas formulaciones:

- Emblaveo® (aztreonam-avibactam 1.5/0.5 g, q6h): se recomienda seguir los lineamientos de FDA (S \geq 21mm, R \leq 17mm). Reportar el aislado como sensible o resistente a ATM-AVI según fenotipo.
- Co-administración no oficializada por FDA/EMA de ceftazidima/avibactam + aztreonam (q8h): se recomienda utilizar para tamizaje los valores basados en ECOFF (salvaje \geq 25mm, No-salvaje \leq 24mm). Reportar el aislado como salvaje o no-salvaje a la co-administración de ceftazidima/avibactam + aztreonam.
- En caso de desconocer que formulación se encuentra disponible para el paciente, se recomienda informar ambas interpretaciones.
- En caso que el aislado presentara una zona de inhibición mayor o igual a 25 mm con el disco de ATM-AVI 30/20 µg, se podría reportar como “SENSIBLE A TODAS LAS FORMULACIONES DE ATM-AVI DISPONIBLES EN EL MERCADO”.
- En caso que el aislado presentara una zona de inhibición menor o igual a 20 mm con el disco de ATM-AVI 30/20 µg, se podría reportar como “RESISTENTE A TODAS LAS FORMULACIONES DE ATM-AVI DISPONIBLES EN EL MERCADO”.
- En caso que el aislado presentara una zona de inhibición entre 21-24 mm inclusive con el disco de ATM-AVI 30/20 µg, se sugiere reportar como: “EL AISLADO ES SENSIBLE A LA FORMULACION DE ATM-AVI (1.5/0.5 g, q6h). SE DESCONOCE LA ACTIVIDAD *IN VITRO* PARA LA CO-ADMINISTRACION DE CAZ-AVI + ATM”.

2. AZTREONAM-AVIBACTAM vs *S. maltophilia*

S. maltophilia es un patógeno oportunista con resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos, lo que limita severamente las opciones terapéuticas. Posee naturalmente una MBL llamada L1 y una β -lactamasa de espectro extendido L2, ambas confieren resistencia a la mayoría de los β -lactámicos convencionales. L1 hidroliza penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, pero no aztreonam, mientras que L2 hidroliza cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam. Solo L2 es inhibible por avibactam.

Actualmente hay discrepancias entre CLSI, EUCAST y FDA en cuanto a puntos de corte clínicos para antibióticos activos en esta especie. Si bien trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) sigue siendo una de las primeras opciones terapéuticas, los puntos de corte actuales han sido recientemente cuestionados por la falta de reproducibilidad en las CIMs, datos limitados de PK/PD utilizados para definir los puntos de corte y datos insuficientes para correlacionar las CIMs con la eficacia clínica.

Una revisión reciente de los puntos de corte evidenció que los valores derivados de análisis PK/PD resultan más estrictos que los establecidos en los estándares vigentes (Barrasa H, Morán MA, Fernández-Ciriza L, Isla A, Solinís MÁ, Canut-Blasco A, Rodríguez-Gascón A. Optimizing Antibiotic Therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Patients: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Approach. *Antibiotics* (Basel). 2024 Jun 13; 13(6):553. doi: 10.3390/antibiotics13060553. PMID: 38927219; PMCID: PMC11201243.). En este contexto, la IDSA 2024 recomienda utilizar **terapia combinada con dos agentes activos *in vitro*, definidos de acuerdo con los puntos de corte actuales** (Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 7:ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403. Epub ahead of print. PMID: 39108079.).

IDSA sugiere dos posibles estrategias de tratamiento:

- Combinación de antimicrobianos activos *in vitro*, al menos hasta mejoría clínica, priorizando el siguiente orden de elección: cefiderocol > minociclina > TMS > levofloxacina.

o bien,

- Coadministración de ceftazidima/avibactam más aztreonam, para la cual aún no existen puntos de corte definidos.

En este sentido, Barrasa H. y cols. propusieron a partir de un análisis PK/PD, un punto de corte tentativo para la nueva formulación de ATM-AVI (1.5/0.5 g q6h): sensible $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de los puntos de corte PK/PD, EUCAST y CLSI para *S. maltophilia*.

Modificado de Barrasa H y cols.

Antibiótico	Punto de corte PK/PD ($\mu\text{g/ml}$)	Punto de corte CLSI (mg/L)	ECOFF EUCAST ($\mu\text{g/ml}$)	Comentarios
Aztreonam Avibactam (1.5/0.5 g, q6h)	2	No disponible	8	Los parámetros PK/PD predicen respuesta (PTA) favorable con dosificación q6h

IMPORTANTE: Los puntos de corte ATM-AVI propuesto por estos autores, han sido definidos para la nueva formulación de ATM-AVI. Se desconoce la actividad *in vitro* para la co-administración de CAZ-AVI + ATM.

Habida cuenta que aztreonam-avibactam aparece como uno de los esquemas recomendados por IDSA, el LNR comenzó las pruebas de correlación entre los puntos de corte PK/PD y el método de difusión utilizando los discos comerciales de ATM-AVI de 30/20 µg. Los resultados preliminares (n: 56) sugieren las zonas equivalentes para el método de difusión que se detallan en Tabla 4.

Tabla 4. Puntos de corte preliminares del LNR para ATM-AVI en *S. maltophilia*

Aztreonam-avibactam (1.5/0.5 g, q6h)	Difusión (mm) (30/20µg)			CIM PK PD (µg/ml) ¹		
	Salvaje	ATU	No-salvaje	S	I	R
LNR 2025	≥ 26	25 – 24	≤ 23	≤ 2/4	-	≥ 4/4

El numerador corresponde a la CIM de aztreonam y el denominador a la concentración de avibactam en la prueba de sensibilidad. ATU: zona de incertidumbre técnica.

1. Barrasa H, Morán MA, Fernández-Ciriza L, Isla A, Solinís MÁ, Canut-Blasco A, Rodríguez-Gascón A. Optimizing Antibiotic Therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Critically Ill Patients: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Approach. *Antibiotics* (Basel). 2024 Jun 13; 13(6):553. doi: 10.3390/antibiotics13060553. PMID: 38927219; PMCID: PMC11201243

Se sugiere derivar al LNR los aislados de *S. maltophilia* provenientes de infección con fenotipo no-salvajes para ATM-AVI (zonas de inhibición ≤ 23 mm) para confirmación del fenotipo inusual. (<https://antimicrobianos.com.ar/derivaciones/>)

Fernando Pasteran y Alejandra Corso
 Servicio Antimicrobianos
 Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos
 Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas
 ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

www.antimicrobianos.com.ar
 Septiembre 2025