

El efecto de la plazomicina en el tratamiento de las infecciones por Enterobacterias. revisión sistemática y meta-análisis

The effect of plazomicin on treatment of the infections for Enterobacteriaceae. systematic review and meta-analysis

Henry Mejía-Zambrano¹

Resumen

Introducción: La plazomicina es un derivado de la sisomicina, es un aminoglucósido de próxima generación en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas. **Objetivo:** Determinar el efecto de la plazomicina como tratamiento en las infecciones por Enterobacterias en pacientes hospitalizados. **Materiales y Métodos:** Los estudios fueron seleccionados en PubMed, Scopus, Cochrane y Google Académico. Se recopilaron y registraron la información en el programa Revman 5.0 de la colaboración Cochrane. **Resultados:** Se obtuvo 2 ensayo controlados aleatorizados (ECAs), donde se recopilaron 468 pacientes de ellos tuvieron una edad media de 51,5 años a predominio del sexo femenino (68,5%). El desenlace clínico en los 2 ECAs, se demostró que la recuperación clínica en el grupo de plazomicina fueron similares frente al grupo control (OR, 0,86; IC95%, 0,49-1,51; I2= 0%). La erradicación microbiológica de los Enterobacteroides del grupo de plazomicina fueron similares frente al grupo control (OR, 1,15; IC95%, 0,52-2,53; I2= 0%). Los eventos adversos en el grupo plazomicina fueron similares respecto al grupo control (OR, 0,81; IC95%, 0,57-1,15; I2= 0%). **Conclusión:** En este meta-análisis, se demostró que la plazomicina tuvo efectos similares en los desenlaces clínicos, erradicación microbiológica y eventos adversos frente a los grupos comparadores. Por lo tanto, la plazomicina no tuvo una gran diferencia significativa frente a los grupos controles en pacientes infectados por Enterobacteroides. Se necesita más ensayos aleatorizados controlados para poder tomar una mejor evidencia clínica en pacientes infectados por Enterobacterias resistentes a los aminoglucósidos.

Palabras claves: enterobacterias, plazomicina.

Abstract

Introduction: Plazomicin is a derivative of sisomicin, it is a next-generation aminoglycoside in the clinical development phase for the treatment of infections caused by gram negative bacteria. **Objective:** To determine the effect of plazomicin as a treatment for Enterobacterial infections in hospitalized patients. **Materials and Methods:** The studies were selected in PubMed, Scopus, Cochrane and Google Scholar. Information was collected and recorded in the Revman 5.0 program of the Cochrane Collaboration. **Results:** Two randomized controlled trials (RCTs) were obtained, where 468 patients were collected, of whom they had a mean age of 51.5 years, predominantly female (68.5%). The clinical outcome in the 2 RCTs showed that clinical recovery in the plazomicin group was similar to the control group (OR, 0.86; 95%CI, 0.49-1.51; I2= 0%). The microbiological eradication of Enterobacteroides in the plazomicin group was similar to the control group (OR, 1.15; 95%CI, 0.52-2.53; I2= 0%). Adverse events in the plazomicin group were similar to the control group (OR, 0.81; 95% CI, 0.57-1.15; I2= 0%). **Conclusion:** In this meta-analysis, plazomicin was shown to have similar effects on clinical outcomes, microbiological eradication, and adverse events compared to the comparator groups. Therefore, plazomicin did not have a significant difference versus control groups in Enterobacteroides-infected patients. More randomized controlled trials are needed to obtain better clinical evidence in patients infected with aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae.

Keywords: enterobacteriaceae, plazomicin.

Recibido el
23 de abril de 2024
Aceptado
20 de febrero de 2025
¹Escuela de Medicina Humana,
Universidad Privada San Juan Bautista.
Lima, Perú.
<https://orcid.org/0000-0001-7325-7796>.
henrymejiazambrano@gmail.com
***Correspondencia:**
Henry Williams Mejía Zambrano
Correo electrónico:
henrymejiazambrano@gmail.com
DOI:
<https://doi.org/10.47993/gmbv48i1.860>

La importancia de la resistencia antibiótica entre las bacterias anaeróbicas y bacterias negativas esta incrementando a nivel mundial, esto es debido al excesiva prescripción de los antibióticos tales como los carbapenems, beta-lactámicos, macrólidos y fluoroquinolonas¹.

Las enterobacterias y las bacterias gram negativas, especialmente *Klebsiella pneumoniae* son los principales causantes de infección hematológica (bacteriemia), neumonía adquirida intrahospitalaria, infección del tracto urinario complicada e infección intraabdominal complicada². Es importante saber que las enterobacteroides, tales como beta-lactamasa de espectro extendido, AmpC beta-lactamasa y carbapenems, donde se volvieron ser un reto en el tratamiento clínico, además de tener

limitación para escoger un óptimo tratamiento para la erradicación bacteriana y la mejoría clínica de los pacientes infectados³. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes infectados con Enterobacterias son tres veces superior en recibir un tratamiento antibiótico empírico inadecuado, respecto a los pacientes que no tienen infección con Enterobacterias. Además, de tener un alto costo hospitalario, estancia hospitalaria y mortalidad por shock séptico⁴.

Los aminoglucósidos son antibióticos particularmente conocidos para tratar infecciones complicadas causadas por bacterias gram negativas ya sea por su rápida acción y concentración bactericida y su técnica para actuar sinérgicamente con otros antibióticos. Por lo que el uso de los aminoglucósidos en los últimos años estuvo en disminución, debido a los efectos secundarios, como nefrotoxicidad y ototoxicidad. Sin embargo, recientemente se está utilizando respecto a su utilidad en las infecciones de Enterobacteroides multirresistentes (EMDR)^{5,6}. El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos de enterobacteroides es por la vía enzima modificador de aminoglucósido (EMA), pero esta enzima tiene una limitada utilidad de aminoglucósidos en el manejo de los pacientes infectados debido a beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), así mismo las EMA son determinantes en la resistencia de los aminoglucósidos contra las cepas de *Klebsiella pneumoniae*, sin embargo los aminoglucósidos resultaron ser más sensibles y eficientes que la polimixina B o tigeciclina para la erradicación de los enterobacterias resistentes a los carbapenems^{5,7,8}.

Para el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas, la plazomicina es un aminoglucósido de próxima generación en fase de desarrollo clínico. Se une a la proteína 30S subunidad ribosomal e impide la síntesis de la proteína de una manera que depende de la concentración plasmática del antibiótico⁹. La Food and Drug Administration (FDA), aprobó este fármaco para el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicada (ITUc). Se demostró en estudios *in vitro* que la plazomicina tiene una excelente actividad contra las EMDR, incluido las mutaciones de los receptores de las fluoroquinolonas, BLEE y EMA. Sin embargo, los estudios clínicos aún son limitados para Enterobacteroides y bacterias gram negativo^{10,11,12}.

Es por ello, que realizamos un estudio de revisión sistemática y meta-análisis para determinar el efecto de la plazomicina como tratamiento en las infecciones por Enterobacterias en pacientes hospitalizados.

Material y métodos

Búsqueda estratégica

Desde el inicio de mayo de 2023 hasta el final de julio de 2023, se realizaron las revisiones sistemáticas de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane y Google Académico. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “Plazomicina” and “Enterobacterias” and “Bacteria gram negativo” and “Tratamiento”.

Criterios de elegibilidad

En los estudios de pacientes infectados por Enterobacteroides que recibieron plazomicina, se tomaron en cuenta los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego (ECAS), ya que este tipo de investigación posee una mayor cantidad de evidencia científica. Los artículos publicados fueron revisados y elegidos en español o inglés. También los estudios que cumplan con criterios de calidad metodológica y que tengan un bajo riesgo de sesgo.

Las investigaciones observacionales, descriptivas, reportes de caso y revisiones sistemáticas fueron los criterios de exclusión. También se rechazaron los estudios cuando:

- a) se empleó una combinación de antibióticos con plazomicina en comparación con el grupo control;
- b) se rechazaron los estudios en pacientes que no estuvieron infectados por Enterobacteroides; o
- c) se rechazaron los estudios en pacientes infectados por Enterobacteroides que no terminaron el estudio.

Selección de estudios

Para encontrar estudios duplicados y el proceso de selección, se usó el programa Mendeley Desktop. Como resultado, todos los artículos pertinentes fueron buscados y elegidos para tener acceso como texto completo. Los artículos cumplieron con el criterio de selección y con el propósito de obtener manuscritos con características similares. La población en estudio, el objetivo de la investigación, la metodología o el diseño de la investigación, el tamaño de la muestra, las mediciones de los resultados, etc. Para registrar los datos pertinentes, se empleó el programa estadístico Microsoft Excel 2016. Este informe de revisión sistemática se realizó siguiendo el protocolo PRISMA 2020¹³ (Suplemento 01).

Extracción de datos

La información relevante de los estudios, según las variables de selección, se recopiló y se registró en el programa Revman 5.0 de la colaboración Cochrane de los artículos seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión. El autor, el año, el país, el estudio designado, la población del estudio, las Enterobacterias, el régimen de dosis, el número de personas en cada grupo, la edad media, la población masculina y los hallazgos fueron los datos recopilados.

Evaluación de la calidad de estudio

Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados y doble ciego, clasificando cada elemento de la

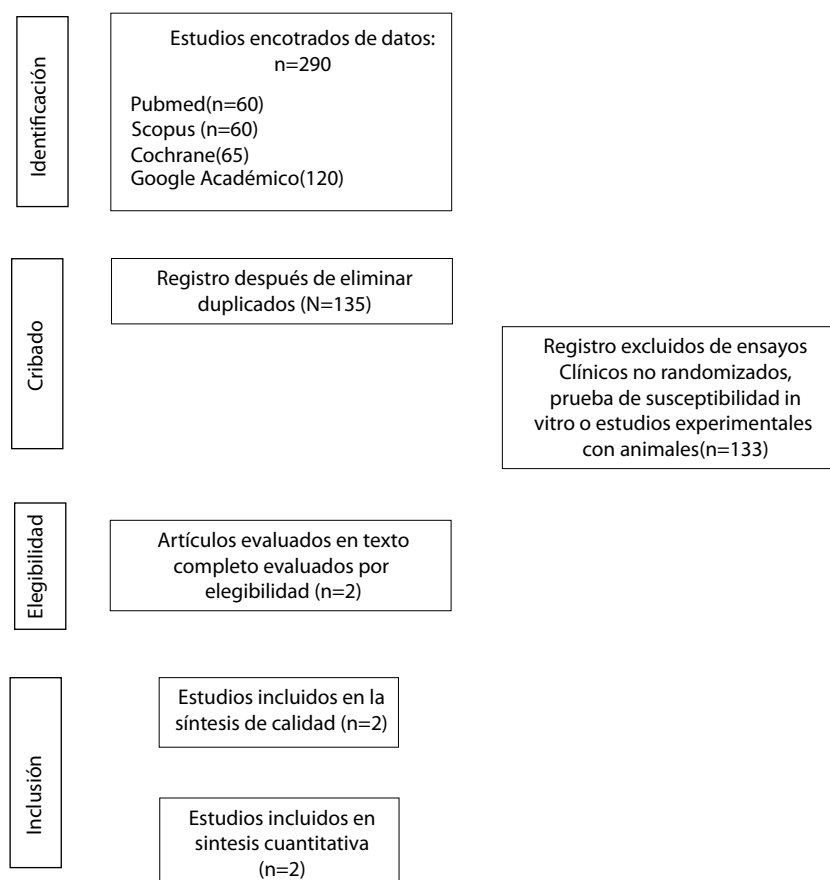


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios

herramienta RoB 2 de la colaboración Cochrane de manera individual como bajo, algunas preocupaciones y alto, según los criterios sugeridos por el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones.(Figura 01)¹⁴.

Mediciones de desenlaces

La respuesta clínica evaluada en la prueba de curación fue el resultado principal de este meta-análisis. La resolución completa o cercana de los signos y síntomas de los pacientes infectados por *Enterobacteroides*, sin la necesidad de administrar otro antibiótico para la remisión clínica, se conoce como remisión clínica¹⁵. La eliminación microbiológica, que se caracterizaba por una disminución de la concentración del patógeno inicial de más de 105 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml hasta menos de 104 UFC/ml¹⁶, constituyó los desenlaces secundarios. También se definieron los eventos adversos durante o después de la administración del antibiótico de estudio o se incrementó la gravedad de los eventos adversos durante el periodo de estudio¹⁷.

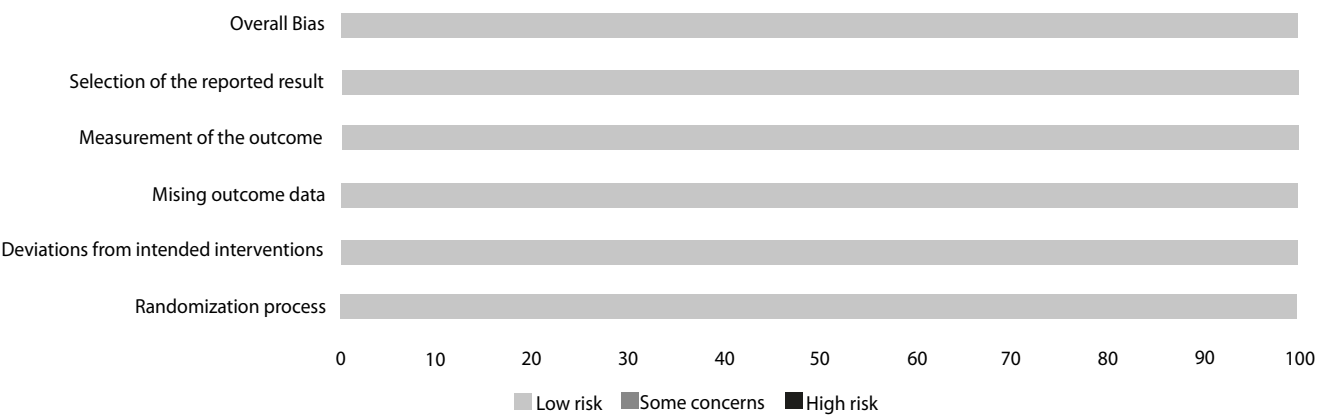
Análisis estadístico

Para llevar a cabo el análisis estadístico, se empleó Review Manager, versión 5.4. Cuando el valor de p era $<0,10$ o I^2 era más del 50%, se consideró que la heterogeneidad era significativa¹⁸. Cuando los datos eran homogéneos, se empleó el modelo de efectos fijos y el modelo de efectos aleatorios. Para el análisis de resultados, se calcularon los Odds Ratio (OR) agrupados y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La prueba Z se utilizó para determinar la significación de las proporciones agrupadas; se encontró que un valor de $P < 0,05$ era estadísticamente significativo.

Resultados

Característica y selección del estudio

La estrategia de recuperación se utilizó para buscar un total de 290 artículos pertinentes. Se revisaron los 135 resúmenes que quedaban después de eliminar 155 artículos repetidos. Luego, los estudios que no incluían ECA, farmacocinéticos, pruebas de susceptibilidad in vitro o estudios experimentales en animales también fueron excluidos. Por último, dos estudios fueron incluidos en este meta-análisis. (Figura 01)^{19,20}. Todos los artículos seleccionados fueron ensayos aleatorizados controlados



Fuente: Realizado por el autor.

Figura 3. Grafico de porcentajes de riesgo de sesgo de los ECAs incluidos

Desenlace clínico

En general, el grupo de plazomicina para la remisión de signos y síntomas de infecciones por Enterobacteroides, fueron similares respecto a los grupos controles (OR, 0,86; IC95%, 0,49-1,51; I2= 0%) de los análisis incluidos en este estudio. (Fig. 04)

Desenlace Microbiológico

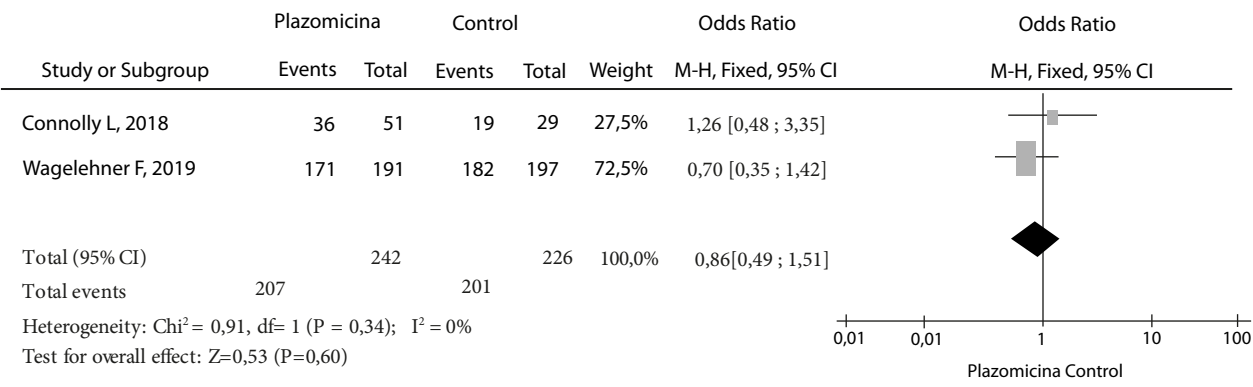
En lo general, la tasa de erradicación microbiológico de Enterobacteroides (Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae) del grupo que recibieron plazomicina fueron similares a los grupos controles (OR, 1.15; IC95%, 0,52-2,53; I2= 0%) en el análisis de los estudios incluidos. (Figura 05)

Desenlace de eventos adversos

Respecto a los eventos adversos (cefalea, vómitos, diarrea), el grupo que tomaron plazomicina de 15mg/Kg/día tuvieron una reacción adversa similar que los pacientes de los grupos controles (OR, 0,81; IC95%, 0,57-1,15; I2= 0%), por lo tanto, no hubo una diferencia significativa en ambos grupos. (Figura 06)

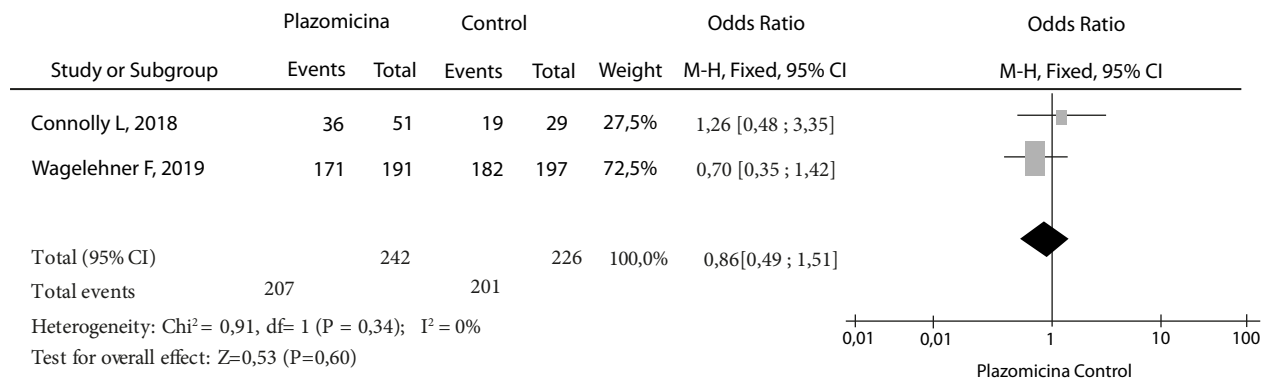
Discusión

El FDA aprobó la plazomicina para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas, pielonefritis aguda, infecciones hematológicas y pneumonia adquirida intrahospitalaria para patógenos susceptibles a este fármaco^{21,22}. En nuestro estudio se demostró que el desenlace del efecto clínico de la plazomicina frente a los grupos control fueron similares para el mejoramiento de los signos y síntomas en las pielonefritis e ITUc producidas por las Enterobacteroides. En tan circunstancias, en otros estudios demostraron que el efecto de la plazomicina, especialmente en el tratamiento en la infección de los Enterobacteroides, puede lograr un buen resultado.



Fuente: Elaboración propia

Figura 4. La tasa de respuesta clínica de Plazomicina frente al grupo control.



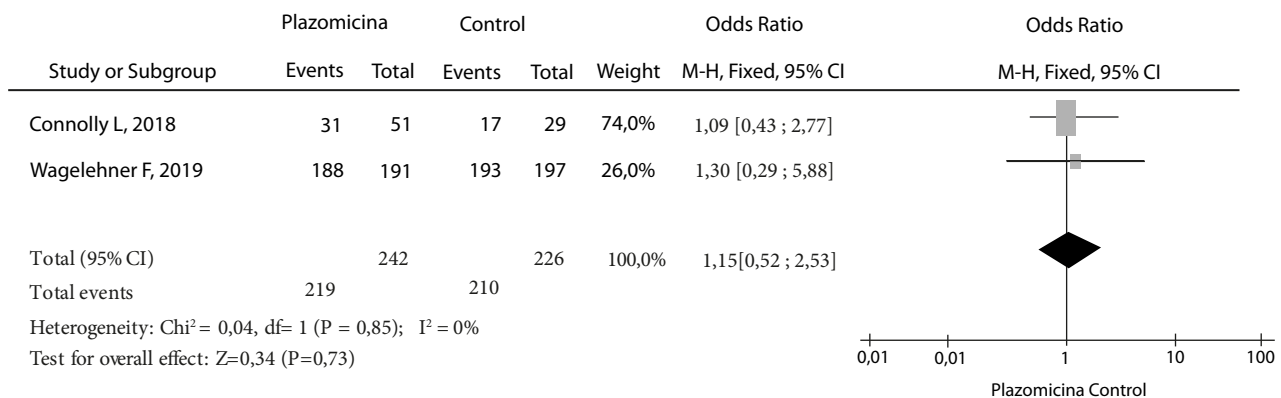
Fuente: Elaboración propia

Figura 5. La tasa de erradicación microbiológica del grupo plazomicina frente al grupo control.

En donde la plazomicina era usado para el manejo de Enterobacterias resistentes a los carbapenems, con infección hematológica ó pneumonia adquirida intrahospitalaria, por lo que la plazomicina redujo en un 86% de la tasa de mortalidad en 28 días frente al grupo de colicistina, lo que indica que la plazomicina podría ser efectiva frente a los grupos de comparación de las infecciones por Enterobacteroides en pacientes adultos²¹. Esta diferencia de recuperación clínica y la reducción de mortalidad podría deberse a la gran medida de una menor nefrotoxicidad de la plazomicina comparado con la colicistina, un factor independiente para la mortalidad.

Respecto a la erradicación microbiológica, en nuestro estudio se demostró que el grupo que recibieron plazomicina tuvieron similar resultado de erradicación de los Enterobacteroides (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) que los del grupo control. En tal sentido, no hubo una diferencia significativa de la plazomicina frente a los grupos control en las ITUc y pielonefritis aguda. Sin embargo, en estudios in vitro, la concentración inhibitoria mínima (CIM) de la plazomicina necesita para inhibir alrededor de 50% y 90% de las pruebas aislada de microorganismos enteropatógenos resistentes a otros aminoglucósidos, contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Citrobacter*, la exhibición de la CMI en plazomicina fue de 50/90=0,25-0,50 ug/ml/0,5-1 ug/ml. En conclusión, en estos estudios pre clínicos, la plazomicina tiene mejores eventos de erradicación de Enterobacteroides frente a otros aminoglucósidos^{23,24}.

La erradicación de enterobacterias resistentes a los aminoglucósidos puede ser mediadas por 3 tipos de mecanismos: Modificación enzimática, el objetivo del sitio de modificación del fármaco, cambio de expresión de la bomba ó canal de porina. El mecanismo común en especies de Enterobacterias es el mecanismo de modificación enzimática, principalmente las clases de 3 vías de EMA: n-Acetiltransferasas, o-adeniltransferasas y o-fosfotransferasas^{25,26}. La plazomicina es protector de casi todos los EMAs de relevancia clínica debido a las diferencias estructurales biológicas de los microorganismos. Actualmente, solo el EMA se idéntica en algunas bacterias gran negativos que esta en contra de la acción farmacológica de la plazmociina, esta enzima esta identificada como n-acetiltransferasas-2'-I (AAC(2')-I), donde se pueden expresar en algunos cromosomas aislados de *Providencia stuartii*²⁷. Por lo que, la plazomicina es protectora de EMAs y tiene una actividad de prevención en la 16S rRNA metiltransferasas, como se utiliza clínicamente en otros aminoglucósidos²⁸. En una evaluación de la plazomicina frente a BLEE producido de enterobacterias, se comprobó que tenia mejor actividad que otros aminoglucosidos y comparada con otros antibióticos, como meropenem/vaborbactan y avibactam/ceftazidima^{29,30}.



Fuente: Elaboración propia

Figura 5. La tasa de erradicación microbiológica del grupo plazomicina frente al grupo control.

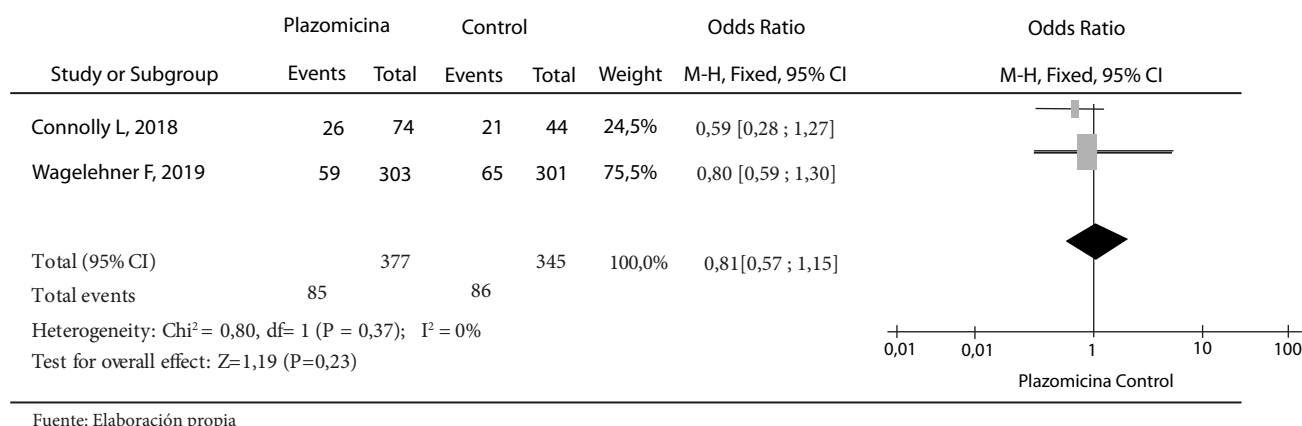


Figura 6. La tasa de reacciones adversas de ambos grupos de estudio

Los eventos adversos, en nuestro estudio se observó que la plazomicina tuvieron los mismos efectos adversos que los pacientes que reciben algún placebo, los síntomas de los eventos adversos fueron: cefalea, náuseas y vómitos. Comparado con otro estudio, donde se comprobó la no inferioridad de la plazomicina comparado con otros antibióticos en el tratamiento por la infección por Enterobacterias. Los eventos adversos mas comunes fueron: cefalea, náuseas, vómitos y diarrea³¹. En suma, los eventos adversos serios relacionado a los aminoglucósidos pueden hallar un aumento de mortalidad, sepsis e injuria renal aguda. Por lo tanto, los eventos adversos de la plazomicina no fueron significativamente diferentes, pero eran inferiores. Es por ellos, que en el grupo de plazomicina tuvieron una rápida recuperación renal en el seguimiento de las visitas médicas¹⁹. Por otro lado, los efectos adversos en los cambios de la función renal incluyo niveles elevados de creatinina, disminución de la depuración de creatinina, injuria renal aguda, insuficiencia renal e insuficiencia renal crónica que ocurrió en 3,6% del grupo de plazomicina frente al 1,3% del grupo de meropenem. De estas variables, el incremento de la creatinina $\geq 0,5$ mg/dl ocurrió en el 7% del grupo de plazomicina frente al 4% del grupo meropenem. La recuperación renal en el fin del tratamiento intravenoso ocurrió el 55,4% del grupo de plazomicina frente al 44,4% del grupo de meropenem¹⁹.

Este estudio tuvo varias limitaciones. Primero, solo se incluyeron 2 ECAs con grupos limitados en este estudio por lo que los hallazgos de este meta-análisis pueden ser limitados. En segundo, este estudio no proporciono evidencia suficiente para el tratamiento de infección hematológica y pneumonia intrahospitalaria, pues solo se limitó a la ITUc y pielonefritis aguda. En tercero, se observó alguna susceptibilidad de antibióticos frente a los Enterobacterias y bacterias gran positivas.

Conclusión

En este meta-análisis, se demostró que la plazomicina tuvo efectos similares en los desenlaces clínicos, erradicación microbiológica y eventos adversos frente a los grupos comparadores. Por lo tanto, la plazomicina no tuvo una gran diferencia significativa frente a los grupos controles en pacientes infectados por Enterobacteroides. Se necesita más ensayos aleatorizados controlados para poder tomar una mejor evidencia clínica en pacientes infectados por Enterobacterias resistentes a los aminoglucósidos.

El autor declara no haber incorporado ningún resultado de IA.

Referencias bibliográficas

1. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(6):229-41. Disponible en: Doi: 10.1177/2042098614554919
2. Mejía-Zambrano H. Prevalence of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalized patients. Systematic review. *Microbes Infect. Chemother.* [Internet]. 2022;2:e1408. Disponible en: Doi: 10.54034/mic.e1408
3. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(16):1357-64. Disponible en: Doi: 10.2146/ajhp140564.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antibióticos. 2020. [Internet]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
5. Mejía-Zambrano H. Eficacia de la terapia con aminoglucósidos en infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. *Rev Eug Esp.* 2022;16(3):92-105. Disponible en: Doi: 10.37135/ee.04.15.10
6. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, Cueto M, Hsueh P, Viale P, Paño-Pardo J, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2017;17(7):726-734. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917302281>
7. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine.

- Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5893-9. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.00387-11.
8. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A, et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(3):905-13. Disponible en: Doi: 10.1093/jac/dku432.
9. Galani I, Souli M, Daikos GL, Chrysouli Z, Poulakou G, Psichogiou M, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother*. 2012;24(4):191-4. Disponible en: Doi: 10.1179/1973947812Y.0000000015.
10. Fleischmann WA, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In Vitro Activity of Plazomicin Compared to Amikacin, Gentamicin, and Tobramycin against Multidrug-Resistant Aerobic Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(2):e01711-19. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.01711-19.
11. Clark JA, Kulengowski B, Burgess DS. In vitro activity of plazomicin compared to other clinically relevant aminoglycosides in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(2):115117. Disponible en: doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115117.
12. Albano M, Fleischmann WA, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of arbekacin against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(6):1118-1121. Disponible en: doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.018
13. J. Page M, JJ Page, PM Bossuyt, I Boutron, TC Hoffmann, CD Mulrow, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-799. Disponible en: <http://www.prisma-statement.org/documents/Page%20PRISMA%202020%20Spanish.pdf?AspxAutoDetectCookieSupport=1>
14. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne, 2019 [Internet]. Disponible en: Doi: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
15. Madej A, Pullman J, Popescu M, Quintas M, Lawrence L, Li Y, Cammarata S. Outcomes by Age and Gender from a Global Phase 3 Study of Delafloxacin (DLX) in Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP). *Open Forum Infect Dis*. 2019;23(6(2)):S763. Disponible en: Doi: 10.1093/ofid/ofz360.1912.
16. 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(8):788-799. Disponible en: Doi: 10.1001/jama.2018.0438
17. Yan K, Zhu M, Jia Y, Wang J, Cai Y. Efficacy and safety of quinolones vs. other antimicrobials for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2022;33(5):1103-1123. Disponible en: Doi: 10.1007/s00192-021-05013-4.
18. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, Yeh KM, Wang CH, Cho SY, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(5):546-554. Disponible en: Doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.008.
19. Wagenlehner F, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*. 2019;380:729-740. Disponible en: Doi: 10.1056/NEJMoa1801467
20. Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, Armstrong ES, Miller LG. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e01989-17. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.01989-17
21. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, Jubb AM, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med*. 2019;380(8):791-793. Disponible en: Doi: 10.1056/NEJMc1807634.
22. Castanheira M, Davis AP, Mendes RE, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. In Vitro Activity of Plazomicin against Gram-Negative and Gram-Positive Isolates Collected from U.S. Hospitals and Comparative Activities of Aminoglycosides against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Isolates Carrying Carbapenemase Genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8):e00313-18. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.00313-18.
23. Martins AF, Bail L, Ito CAS, da Silva Nogueira K, Dalmolin TV, Martins AS, et al. Antimicrobial activity of plazomicin against Enterobacteriaceae-producing carbapenemases from 50 Brazilian medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 90(3):228-232. Disponible en: Doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.004
24. Saravolatz LD, Stein GE. Plazomicin: A New Aminoglycoside. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):704-709. Disponible en: Doi: 10.1093/cid/ciz640.
25. Zhang Y, Kashikar A, Bush K. In vitro activity of plazomicin against β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2792-2795. Disponible en: Doi: 10.1093/jac/dkx261.
26. Almaghrabi R, Clancy CJ, Doi Y, Hao B, Chen L, Shields RK, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains exhibit diversity in aminoglycoside-modifying enzymes, which exert differing effects on plazomicin and other agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4443-51. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.00099-14.
27. Cox G, Ejim L, Stogios PJ, Koteva K, Bordeleau E, Evdokimova E, et al. Plazomicin Retains Antibiotic Activity against Most Aminoglycoside Modifying Enzymes. *ACS Infect Dis*. 2018;4(6):980-987. Disponible en: Doi: 10.1021/acsinfecdis.8b00001
28. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006;70(2):140-50. Disponible en: Doi: 10.1007/s00253-005-0279-0.
29. Thwaites M, Hall D, Shinabarger D, Serio AW, Krause KM, Marra A, et al. Evaluation of the Bactericidal Activity of Plazomicin and Comparators against Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(8):e00236-18. Disponible en: doi: 10.1128/AAC.00236-18.
30. Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62(1):e01904-17. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.01904-17.
31. Cass RT, Brooks CD, Havrilla NA, Tack KJ, Borin MT, Young D, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5874-80. Disponible en: Doi: 10.1128/AAC.00624-11.