



Revista Eugenio Espejo
ISSN: 1390-7581
ISSN: 2661-6742
revistaeugenioespejo@unach.edu.ec
Universidad Nacional de Chimborazo
Ecuador

Eficacia de la terapia con aminoglicósidos en infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

Mejía Zambrano, Henry

Eficacia de la terapia con aminoglicósidos en infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

Revista Eugenio Espejo, vol. 16, núm. 3, 2022

Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=572872037012>

DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.04.15.10>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 3.0 Internacional.

Eficacia de la terapia con aminoglicósidos en infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos

Efficacy of aminoglycoside therapy in patients infected with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Henry Mejía Zambrano
Universidad Privada San Juan Bautista, Perú
henrymejiazambrano@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.37135/ee.04.15.10>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=572872037012>

Recepción: 15 Abril 2022
Aprobación: 17 Junio 2022

RESUMEN:

El tratamiento de infecciones por bacterias resistentes a determinados grupos farmacológicos resulta un tema de alto interés para la ciencia. Así, la investigación tuvo el propósito de sistematizar la información acerca de la eficacia de los aminoglicósidos en pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos; para lo que se hizo una revisión sistemática siguiendo el protocolo PRISMA. Las fuentes se ubicaron a partir de una pesquisa se hizo en las bases de datos: PubMed, MEDLINE y SCOPUS; quedando seleccionados 11 artículos que cumplieron con los requisitos establecidos. Se observó un predominio de los artículos provenientes de los Estados Unidos de América (4/11) y Brasil (3/11). La población global fue de 3778 pacientes entre las 11 investigaciones incluidas. El uso de aminoglicósidos resultó más eficaz que otros grupos farmacológicos en la mejoría en el estado clínico, reflejando menores valores de mortalidad en pacientes hospitalizados por la infección en cuestión.

PALABRAS CLAVE: aminoglicósidos, *Klebsiella pneumoniae*, Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos.

ABSTRACT:

The treatment of infections by bacteria resistant to certain pharmacological groups is a topic of great interest for science. Thus, the research had the purpose of systematizing the information about the efficacy of aminoglycosides in patients infected by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. This systematic review was carried out following the PRISMA protocol. The sources were located from a search made in the databases: PubMed, MEDLINE, and SCOPUS; 11 articles were selected that met the established requirements. A predominance of articles from the United States of America (4/11) and Brazil (3/11) was observed. The overall population was 3,778 patients among the 11 studies included. The use of aminoglycosides was more effective than other pharmacological groups in improving clinical status, reflecting lower mortality values in patients hospitalized for the infection in question.

KEYWORDS: aminoglycoside, *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae.

INTRODUCCIÓN

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (KPRC) son patógenos que causan infecciones con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Esta capacidad surge a través de la producción de los metalo- β -lactamasas o no metalo-carbapenemasas (como las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* y las carbapenemasas de tipo OXA).⁽¹⁾ Estas pueden expresar β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o β -lactamasas AmpC, además de la pérdida o disminución de la expresión de porinas de la membrana externa.^(1,2) También, poseen plásmidos que portan genes que atenúan la susceptibilidad a múltiples clases de antimicrobianos.⁽³⁾ Así, las opciones terapéuticas son extremadamente limitadas y los regímenes de tratamiento óptimos no están definidos.

Los aminoglicósidos son antiguas drogas que retienen actividad en *vitro* para la mayoría de los aislados de KPRC, teniendo actividad sinérgica con otros antibióticos (como las polimixinas),⁽⁴⁾ aunque, no tienen actividad bactericida contra algunas cepas de KPRC.⁽⁵⁾

La resistencia a los aminoglicósidos entre las *Enterobacterias* esta medida por múltiples mecanismos: alteración de la permeabilidad de la membrana, mecanismos de salida, alteraciones ribosómicas o expresión de enzimas modificadoras de aminoglicósidos (EMA).⁽⁶⁾

Las EMA son el determinante más importante de la resistencia a los aminoglicósidos entre las cepas de *Klebsiella pneumoniae*.⁽⁷⁾ Sin embargo, los aminoglicósidos resultan más sensibles y eficaces que la polimixina B o la tigeciclina para erradicar la bacteriuria por KPRC.⁽⁸⁾ González Padilla et al.⁽⁹⁾ asociaron el tratamiento con un régimen que incluía gentamicina con la reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis por KPRC y a la colistina.⁽⁹⁾

La plazomicina, un derivado de la sisomicina, es un aminoglicósido de próxima generación en fase de desarrollo clínico, para el tratamiento de infecciones graves debidas a *Enterobacterias* resistentes a carbapenémicos. Esta, también tiene una actividad de amplio espectro contra las *Klebsiella pneumoniae* y otras bacterias gram negativas.^(10,11,12) El tratamiento con los aminoglicósidos está limitado por su nefrotoxicidad, requerimiento de monitorización terapéutica del fármaco y escasa penetración en el sitio de infección abdominal.^(13,14)

Atendiendo a lo planteado, se desarrolló una investigación con el propósito de sistematizar la información acerca de la eficacia del uso de los aminoglicósidos en pacientes infectados por KPRC, a partir de publicaciones científicas de artículos originales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este informe de revisión sistemática se realizó siguiendo el protocolo PRISMA.⁽¹⁵⁾

Criterios de elegibilidad

- a) Estudios observacionales y experimentales.
- b) Investigaciones sobre usos de aminoglicósidos en pacientes infectados por KPRC.
- c) Manuscritos con texto disponible.
- d) Publicaciones en idioma inglés o español.
- e) Cumplimiento de criterios de calidad metodológica.

Estrategia de búsqueda

La pesquisa bibliográfica se hizo en las bases de datos científicas: PubMed, MEDLINE y SCOPUS. Los términos de búsqueda quedaron establecidos atendiendo al vocabulario controlado de MedLine (MeSH); construyendo frases mediante el uso de operadores booleanos: “aminoglycoside”; “*Enterobacteriaceae*”; “*Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems”; “aminoglycoside and *Enterobacteriaceae*”; “aminoglycoside and *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems”. No se emplearon filtros de fecha ni restricción de formato del archivo. La gestión de referencias bibliográficas y la eliminación de artículos duplicados se hizo a través del programa Mendeley Desktop.

Selección de estudios y extracción de datos

La elegibilidad fue establecida mediante el análisis de los textos completos de los artículos preseleccionados, atendiendo a los criterios establecidos. Los metadatos de las fuentes se almacenaron mediante el programa Microsoft Excel, siendo los siguientes: fecha del estudio, referencia, tipo de estudio, patógena causal, tipo de infección, morbilidad, tamaño y distribución de la población, dosis del medicamento y otros resultados de interés.

Síntesis de resultados

Se realizó una síntesis narrativa y estadística formal de los datos recogidos, la que se centró en el análisis cualitativo de las manifestaciones clínicas mencionadas según región geográfica donde se hizo el estudio.

Evaluación de la calidad de estudio

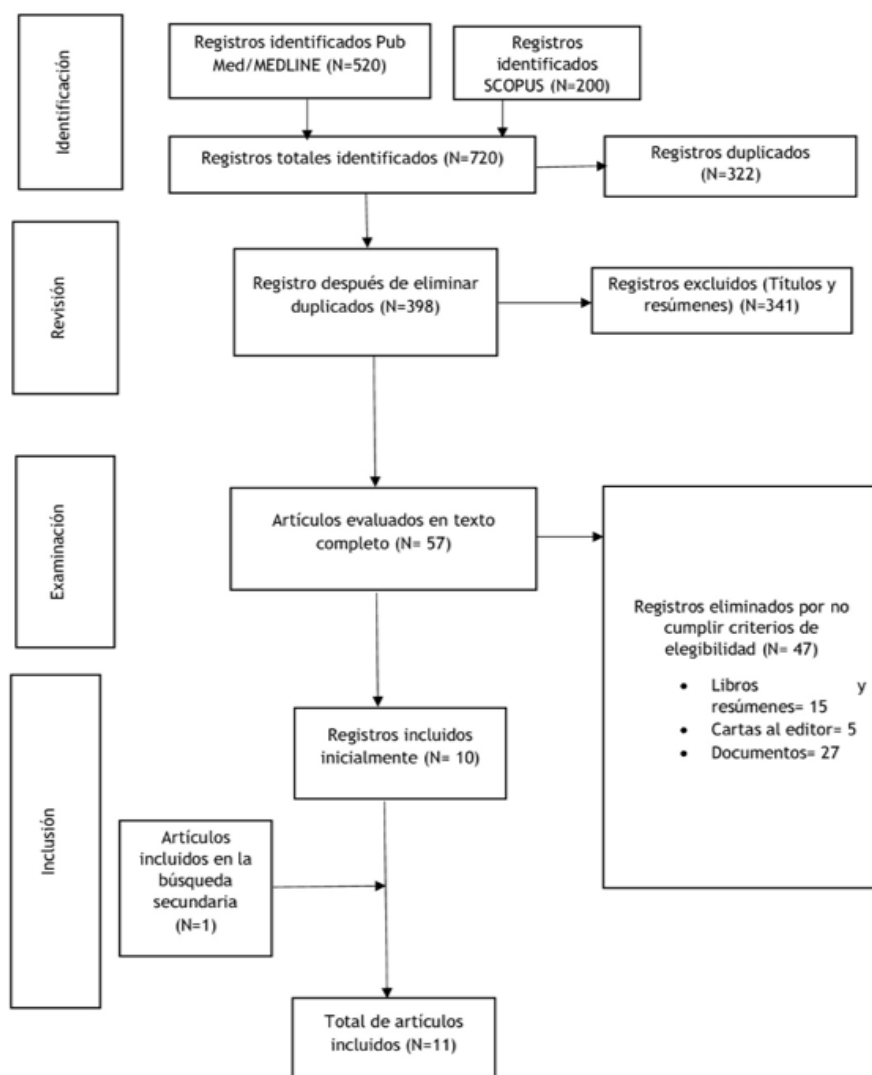
Se evaluó la calidad metodológica de los artículos utilizando las herramientas de evaluación de la calidad del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI);⁽¹⁶⁾ la que incluye criterios que miden dos dimensiones fundamentales: validez interna y riesgo de sesgo. La escala constó de tres valores: sí,

no y otro, cuya calificación general se establece a partir del porcentaje de criterios cumplidos: $\geq 75\%$ =bueno, $<75-50\%$ =regular y $<50\%$ =malo.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 720 resultados, quedando 11 artículos luego de aplicar los criterios de selección y cumplimiento de la calidad metodológica (figura 1).

Figura 1. Flujograma del proceso de filtrado de fuentes



La mayoría de los artículos provienen de estudios desarrollados en USA (4/11) y Brasil (3/11). Las 11 investigaciones abarcaron una población global de 3778 pacientes, estando más representado el sexo femenino (tabla 1).

TABLA 1
Descripción de las características sobre los estudios

Autor País	Población Tipo y periodo de estudio	Características de la población	Tipo de infección	Patógeno de resistencia
Rodrigues et al. ⁽¹⁷⁾ Brasil	84 30 días Prospectivo	H=52 M=32 Media (edad)=60,0±21,1 años	BSI ⁽¹⁸⁾	KPRC
Freire et al. ⁽¹⁹⁾ Brasil	47 30 días Retrospectivo	H=16 M=29 Media (edad)=50 años (trasplante hepático)	BSI-ITU	CRE
Rodrigues Dos Santos et al. ⁽²⁰⁾ Brasil	33 17 días Retrospectivo	H=17 M=16 Media (edad)=54,5 años (trasplante renal)	ITU-SIQ	<i>K. Pneumoniae</i> <i>E. Cloacae</i> <i>E. coli</i>
McKinnell et al. ⁽²¹⁾ Grecia	39 7 a 14 días ECA	H=21 M=18 Media (edad)=50 años	BSI-NAH	<i>K. Pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
Wagenlehner et al. ⁽²²⁾ EE.UU	609 7 a 10 días ECA	H= 286 M= 323 Media (edad)=59 años	ITU	CRE
Connolly et al. ⁽²³⁾ EE.UU	92 5 días ECA	H=15 M=77 Media (edad)=43 años	ITU- Pielonefritis	<i>K. Pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
Lee et al. ⁽²⁴⁾ Taiwan	585 7 días Retrospectivo	H=146 M=439 Media (edad)=68,9±15,04	ITUc	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Citrobacter sp</i> <i>S. marcescens</i>
Shields et al. ⁽²⁵⁾ EE.UU	33 7 días Retrospectivo	H= 23 M=10 Media (edad)=54 años	BSI	KPRC
Connolly et al. ⁽²⁶⁾ EE.UU	37 28 días ECA	H= 22 M=15 Media (edad)=65 años	BSI	<i>K. Pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
Zohar et al. ⁽²⁷⁾ Israel	193 30 días Retrospectivo	H=102 M=91 Media (edad)=79,3 años	ITU- Pielonefritis	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella spp</i>
Elbaz et al. ⁽²⁸⁾ Israel	2026 30 días Retrospectivo	H=899 M=1127 Media (edad)=82 años	BSI- Pielonefritis complicada	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella sp</i> <i>Proteus spp</i>

N: población; ECA: ensayo controlado y aleatorizado; H: hombre; M: mujer; BSI: bacteriemia hematológica; ITU: infección del tracto urinario; ITUc: infección del tracto urinario complicada; NAH: neumonía adquirida en el hospital; SIQ: infección en el quirófano; CRE: enterobacterias resistentes a los carbapenémicos; K: klebsiella; E: escherichia; P: proteus; S: serratia

Resumen de principales resultados en estudios recopilados (tablas 1 y 2):

Rodrigues et al.⁽¹⁷⁾ realizaron un estudio prospectivo en 84 pacientes mayores de 18 años y diagnosticados con KPRC, los que recibieron tratamiento endovenoso con amikacina durante más de 48 horas para la infección, observando que 29 pacientes fallecieron en 30 días. Los valores de concentración mínima inhibitoria de amikacina variaron de 0,125 a 8 ug/ml sin que se asociara con la mortalidad (p=0,24). El aclaramiento bacteriano se produjo en 17 de los 29 pacientes que recogieron cultivos posteriores; mientras que dos de los 12 cultivos persistentemente positivos cambiaron el perfil de susceptibilidad a la amikacina de susceptible a intermedio. Entre los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda, el 60% recibió colistina frente y a un 20,6% se le administró polimixina B.

Por su parte, Freire et al.^(18,19) reportaron que las concentraciones inhibitorias mínimas para la polimixina B se determinaron mediante microdilución en caldo. Mientras que, la reacción en cadena de la polimerasa permitió identificar los genes resistentes a carbapenémicos (bla KPC, bla NDM y bla OXA-48), los

resistentes a aminoglicósidos y el gen *mcr-1* resistente a polimixina. La mayoría de las infecciones fueron causadas por *Klebsiella Pneumoniae*, siendo la infección del tracto urinario la más común (54,3%). Diez de los casos recibieron monoterapia. Los tratamientos combinados incluyeron terapia con doble carbapenem en 19 casos, fosfomicina oral en otros 19 y amikacina en 13. El tratamiento fracasó en 21 casos (45,7%). En el 78,9% de los pacientes medicados con aminoglicósidos se obtuvo éxito clínico, el que fue solo del 37% en los que no utilizaron ese fármaco. La presencia de diabetes mellitus se asoció significativamente con el fracaso del tratamiento ($p=0,007$).

Rodrigues Dos Santos et al.⁽²⁰⁾ detectaron 25 pacientes con infección del tracto urinario y 9 con infección del sitio quirúrgico. El agente microbiano más común fue *KlebsiellaPneumoniae* ($n=27$). 19(55,88%) casos recibieron terapia combinada con una frecuencia de curación del 74% y 14(44,11%) tuvo monoterapia con un 86% de éxito. El agente antimicrobiano más administrado fue polimixinas ($n=27$), seguido de aminoglicósidos y carbapenémicos ($n=15$ para cada uno). El 100% de las infecciones fueron susceptibles a amikacina, 27 a gentamicina, 15 a tigeciclina y 23 a colistina. Se encontró nefrotoxicidad en solo 4(15,38%) casos de 26.

McKinnell et al.⁽²¹⁾ realizaron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego en 39 pacientes con infección del torrente sanguíneo y neumonía adquirida intrahospitalaria 18 pacientes recibieron plazomicina (15 mg/kg/ día) y 21 pacientes recibieron colistina (5 mg/ kg/día), en combinación con meropenem y tigeciclina de 7 a 14 días. En general, los eventos adversos graves ocurrieron con menos frecuencia en el grupo de plazomicina (50%) que en el de colistina (81%).

Wagenlehner et al.,⁽²²⁾ en un ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego con una población de 609 pacientes con infecciones complicadas del infección del tracto urinario, los que se medicaron con plazomicina intravenosa (15 mg/kg/día) o meropenem (1 gr cada 8 horas), teniendo mayor erradicación microbiológica en los que recibieron la primera; mientras que la mayoría de los eventos adversos ocurrieron entre los que se le administró la segunda. Un resultado similar fue observado por Connolly et al.⁽²³⁾ durante otro ensayo clínico, aunque ellos utilizaron levofloxacino en lugar de meropenem.

Lee et al.,⁽²⁴⁾ en un estudio retrospectivo, observaron que en los pacientes con enterobacterias existió más probabilidad de desarrollar disfunción renal, sepsis crítica y de ser internados en la Unidad de Cuidados Intensivos ($p=0,025$). Los antibióticos más efectivos fueron ertapemen (99,8%) y amikacina (98,5%) durante la estancia hospitalaria.

En un estudio retrospectivo, Shields et al.⁽²⁵⁾ incluyeron a 33 pacientes con bacteriemia por KPRC. La tasa de supervivencia fue de alrededor del 74%. El éxito clínico tuvo mayor probabilidad en los pacientes con bacteriemia primaria (77%; $p= 0,07$). El 30% de los pacientes que recibieron tratamiento con aminoglicósidos desarrollaron infección renal aguda.

Connolly et al.⁽²⁶⁾ hicieron un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego en 37 pacientes con bacteriemia por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos. Los resultados menor mortalidad entre aquellos a los que se administró plazomicina, existiendo más eventos adversos en los que recibieron colistina (88,9%).

Zohar et al.⁽²⁷⁾ desarrollaron una investigación retrospectiva, en la que incluyeron 193 pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario, pielonefritis o urosepsis. Estos concluyeron que los aminoglicósidos resultaron más eficaces en las infecciones por *Escherichiacoli* y *Klebsiellaspp*. Elbaz et al.⁽²⁸⁾ realizaron un estudio muy similar, observando que los aminoglicósidos tuvieron un éxito terapéutico superior o similar al resto de los fármacos.

TABLA 2
Resultados del uso de aminoglicósidos en pacientes infectados por KPRC

Autor	Población Infección Tratamiento	Éxito microbiológico	Éxito del tratamiento con aminoglicósidos	Mortalidad	Complicación
Rodrigues et al. ^(17,18)	84 BSI Amikacina	Sí	-	29/84 (34,5%)	IRA (60%)
Freire et al. ⁽¹⁹⁾	47 BSI-ITU Amikacina	No	37/47 (78,9%)	-	IRA
Rodrigues Dos Santos et al. ⁽²⁰⁾	33 ITU-SIQ Aminoglicósido más polimixina	No	19/33 (74%)	-	Nefrectomía
McKinnell et al. ⁽²¹⁾	39 BSI-NAH Plazomicina	No	12/17 (71%)	4/17 (24%)	-
Wagenleh ne et al. ⁽²²⁾	609 ITU Plazomicina	Sí	156/191 (81,7%)	-	IRA
Connolly et al. ⁽²³⁾	92 ITU- Pielonefritis Plazomicina	Sí	36/51 (70,6%)	-	IRA
Lee et al. ⁽²⁴⁾	585 ITUc Amikacina	Sí	216/220 (98,5%)	30%	IRA
Shields et al. ⁽²⁵⁾	33 BSI Amikacina	Sí	18/33 (54%)	18%	IRA
Connolly et al. ⁽²⁶⁾	37 BSI Plazomicina	No	-	1/14 (7,1%)	IRA
Zohar et al. ⁽²⁷⁾	193 ITU- Pielonefritis Aminoglicósidos	Sí	-	14/108 (13%)	IRA
Elbaz et al. ⁽²⁸⁾	2026 BSI- Pielonefritis complicada Aminoglicósidos	Sí	534/715 (74,7%)	55/715 (7,6%)	IRA

BSI: bacteriemia hematológica; ITU: infección del tracto urinario; SIQ: infección del sitio quirúrgico; ITUc: infección del tracto urinario complicada; NAH: neumonía adquirida en el hospital; IRA: insuficiencia renal aguda.

Por otra parte, el tratamiento con amikacina tuvo una respuesta favorable con respecto al estado clínico de los pacientes infectados por KPRC, en comparación con los demás aminoglicósidos.

CONCLUSIONES

La sistematización de los datos muestra una tendencia a que el sexo femenino resulta más propenso a adquirir infección por KPRC.

El uso de aminoglicósidos resultó más eficaz que otros grupos farmacológicos en la mejoría en el estado clínico; además de reflejar menores valores de mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener alguno.

Declaración de contribuciones

Henry Williams Mejía Zambrano realizó la concepción y diseño del trabajo, recolección, análisis e interpretación de datos, además de la redacción del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almaghrabi R, Clancy C, Doi Y, Hao B, Chen L, Shields R. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Exhibit Diversity in Aminoglycoside-Modifying Enzymes, Which Exert Differing Effects on Plazomicin and Other Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2014 [citado 21 Sep 2021]; 58(8): 4443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135979/>.
2. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen TL, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2011 [citado 21 Sep 2021]; 55(4): 1485-1493. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282452/>.
3. Rice LV, Carias LL, Hutton RA, Rudin SD, Endimiani A, Bonomo RA. The KQ element, a complex genetic region conferring transferable resistance to carbapenems, aminoglycosides, and fluoroquinolones in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2008 [citado 21 Sep 2021]; 52(9): 3427-3429. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573935/>.
4. 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* [Internet]. 2017 [citado 21 Sep 2021]; 17(7): 726-734. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917302281>.
5. Clancy CJ, Hao B, Shields RK, Chen L, Perlin DS, Kreiswirth BN, et al. Doripenem, gentamicin, and colistin, alone and in combinations, against gentamicin-susceptible, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* strains with various ompK36 genotypes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2014 [citado 21 Sep 2021]; 58(6): 3521-3525. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566172/>.
6. Kishk R, Soliman N, Nemr N, Eldesouki R, Mahrous N, Gobouri A, et al. Prevalence of aminoglycoside resistance and aminoglycoside modifying enzymes in *acinetobacter Baumannii* among intensive care unit patients, Ismailia, Egypt. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2021 [citado 21 Sep 2021]; 14: 143-150. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519215/>.
7. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2010 [citado 21 Sep 2021]; 13(6): 151-171. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833577/>.
8. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2011 [citado 30 Sep 2021]; 55(12): 5893-5899. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21968368/>.
9. 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*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* [Internet]. 2015 [citado 25 Sep 2021]; 70(3): 905-913. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344809/>.
10. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, Armstrong ES, Choudhary Y, AggenJB, et al. ACHN-490, a neoglycoside with potent in vitro activity against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [Internet]. 2009 [citado 23 Sep 2021]; 53(10): 4504-4507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770287/>.
11. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates. *The Journal of antimicrobial*

- chemotherapy [Internet]. 2011 [citado 21 Sep 2021]; 66(1): 48-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078604/>.
12. Galani I, Souli M, Daikos GL, Chrysouli Z, Poulakou G, Psychogiou M, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *Journal of chemotherapy* [Internet]. 2012 [citado 16 Sep 2021]; 24(4): 191-194. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040681/>.
 13. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* [Internet]. 2005 [citado 11 Sep 2021]; 128(2): 545-552. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16100136/>.
 14. Pitt HA, Roberts RB, Johnson WD. Gentamicin levels in the human biliary tract. *The Journal of infectious diseases* [Internet]. 1973 [citado 13 Sep 2021]; 127(3): 299-302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4688926/>.
 15. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin* [Internet]. 2010 [citado 21 Sep 2021]; 135(11): 507-511. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf.
 16. National Heart, Lung, and Blood Institute. Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes y transversales [Internet]. Bethesda: NHLBI; 2013 [actualizado Jul 2021; citado el 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
 17. Rodrigues D, Baldissera G, Mathos D, Sartori A, Zavascki A, Rigatto M. Amikacin for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: clinical efficacy and toxicity. *Brazilian Journal of Microbiology* [Internet]. 2021 [citado 27 Dic 2021]; 52(4):1913-1919. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191252/>.
 18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* [Internet]. 2004 [citado 21 Sep 2021]; 8(4): 204-212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15312219/>.
 19. Freire MP, de Oliveira Garcia D, Cury AP, Francisco GR, Dos Santos NF, Spadão F, et al. The role of therapy with aminoglycoside in the outcomes of kidney transplant recipients infected with polymyxin- and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* [Internet]. 2019 [citado 21 Sep 2021]; 38(4): 755-765. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680569/>.
 20. Rodrigues Dos Santos BG, Amaral ES, Fernandes PF, Oliveira CM, Rodrigues JL, Perdigão Neto LV, et al. Urinary Tract Infections and Surgical Site Infections due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Renal Transplant. *Transplantation proceedings* [Internet]. 2016 [citado 21 Sep 2021]; 48(6): 2050-2055. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569943/>.
 21. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2019 [citado 21 Sep 2021]; 380(8): 791-793. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786196/>.
 22. Wagenlehner F, Cloutier D, Komirenko A, Cebrik D, Krause K, Keepers T, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *Journal of Urology* [Internet]. 2019 [citado 21 Sep 2021]; 202(4): 641-642. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801467>.
 23. Connolly L, Riddle V, Cebrik D, Armstrong E, Miller L. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2018 [citado 12 Sep 2021]; 62(4): 1989-2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913993/>.
 24. Lee Y, Hsiao C, Hung M, Hung S, Wang H, Huang Y, et al. Bacteremic Urinary Tract Infection Caused by Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* Are Associated with Severe Sepsis at Admission. *Medicine (United States)* [Internet]. 2016 [citado 19 Sep 2021]; 95(20): e3694. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902422/>.

25. Shields R, Clancy C, Press E, Nguyen M. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 2016 [citado 4 Oct 2021]; 60(5): 3187-3192. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862490/>.
26. Connolly LE, Jubb A, O’Keeffe B, Serio AW, Smith A, Gall J, et al. Plazomicin is associated with improved survival and safety compared with colistin in the treatment of serious infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: results of the CARE Study. New Orleans: 2nd American Society for Microbiology Microbe; 2017.
27. Zohar I, Schwartz O, Yossepowitch O, David S, Maor Y. Aminoglycoside versus carbapenem or piperacillin/tazobactam treatment for bloodstream infections of urinary source caused by Gram-negative ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2020 [citado 29 Sep 2021]; 75(2): 458-465. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/75/2/458/5613763>.
28. Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik A, Ben-Ami R. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 2020 [citado 27 Sep 2021]; 75(8): 2307-2313. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/75/8/2307/5843906>.