

Artículo de revisión

Actividad de plazomicina y amikacina y evaluación del efecto inóculo en enterobacterias productoras de carbapenemasas

Activity of plazomycin and amikacin and evaluation of the inoculum effect in carbapenemase producing enterobacteria

Washington Paúl Culqui Molina^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1025-0110>

Segundo Moisés San Lucas Coque¹ <https://orcid.org/0000-0003-1810-0619>

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.washingtoncm67@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas representan una amenaza significativa en la medicina moderna debido a su creciente resistencia a múltiples fármacos. La plazomicina, un nuevo aminoglucósido, ha mostrado prometedoras actividades bactericidas frente a estas bacterias multirresistentes. El objetivo de este estudio fue analizar la actividad de la plazomicina y la amikacina, y evaluar el efecto inóculo en enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se realizaron búsquedas bibliográficas en bases de datos como PubMed, Scopus y Google Académico, utilizando términos específicos como “Amikacina”, “Plazomicina”, “Efecto inóculo” y sus equivalentes en inglés. Se revisaron 12 estudios sobre

plazomicina, abarcando un total de 47.755 cepas de enterobacterias, y 8 estudios adicionales que incluyeron 664 cepas de enterobacterias y otros bacilos Gram negativos. Los resultados indicaron que la plazomicina posee una actividad bactericida superior a la de la amikacina, con valores de CMI90 generalmente por debajo de su punto de corte. Además, el porcentaje de resistencia observado para plazomicina fue considerablemente menor en comparación con amikacina. El análisis del efecto inóculo revela que, aunque no está directamente relacionado con los mecanismos de resistencia, es un factor dependiente de la cepa y del antibiótico específico, siendo los betalactámicos y carbapenémicos los más susceptibles al tamaño del inóculo. En conclusión, la plazomicina demuestra ser una opción efectiva contra enterobacterias productoras de carbapenemasas, con una actividad superior y menor resistencia en comparación con la amikacina. La consideración del efecto inóculo es esencial para optimizar los tratamientos antimicrobianos y mejorar los resultados clínicos.

Palabras clave: Enterobacteriaceae; amikacina; plazomicina; inóculo; carbapenemasas.

ABSTRACT

Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae represent a significant threat in modern medicine due to their increasing resistance to multiple drugs. Plazomicin, a new aminoglycoside, has shown promising bactericidal activities against these multidrug-resistant bacteria. The objective of this study was to interpret, through a bibliographic review, the activity of plazomicin and amikacin, and to evaluate the inoculum effect in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Bibliographic searches were conducted in databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, using specific terms like "Amikacin," "Plazomicin," "Inoculum effect," and

their English equivalents. Twelve studies on plazomicin were reviewed, encompassing a total of 47,755 Enterobacteriaceae strains, along with 8 additional studies that included 664 strains of Enterobacteriaceae and other Gram-negative bacilli. The results indicated that plazomicin possesses superior bactericidal activity compared to amikacin, with CMI90 values generally below its cutoff point. Furthermore, the observed resistance percentage for plazomicin was considerably lower compared to amikacin. The analysis of the inoculum effect reveals that, although not directly related to resistance mechanisms, it is a strain- and antibiotic-dependent factor, with beta-lactams and carbapenems being the most susceptible to inoculum size. In conclusion, plazomicin proves to be an effective option against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, with superior activity and lower resistance compared to amikacin. Considering the inoculum effect is essential to optimize antimicrobial treatments and improve clinical outcomes.

Keywords: Enterobacteriaceae; amikacin; plazomicin; inoculum; carbapenemases.

Recibido: 12/09/2024

Aceptado: 20/10/2024

Introducción

Este estudio es crucial para comprender la eficacia de plazomicina y amikacina, dos aminoglucósidos, en el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, una clase de bacterias altamente resistentes. Evaluar el efecto inóculo y la interacción con los receptores

bacterianos puede ayudar a optimizar los tratamientos y reducir la resistencia antimicrobiana.

En concordancia con el marco teórico que se consulta, la familia Enterobacteriaceae es un grupo grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos que incluye 40 géneros con más de 150 especies. Estas bacterias son ubicuas, encontrándose en el suelo, agua, vegetación y en la microbiota intestinal de animales y humanos.⁽¹⁾ El tratamiento habitual de infecciones por enterobacterias se realiza con antibióticos betalactámicos, que tienen un amplio espectro de actividad y menor toxicidad. Sin embargo, en la última década, ha aumentado la resistencia a penicilinas y cefalosporinas debido a la propagación de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).⁽²⁾ Las carbapenemasas pueden hidrolizar antibióticos carbapenémicos y la mayoría de betalactámicos. En los últimos años, se ha observado un aumento y diseminación de carbapenemasas, especialmente en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.⁽²⁾

Por su parte, los aminoglucósidos poseen actividad bactericida con un amplio espectro, incluso en organismos resistentes a múltiples fármacos (MDR). Debido a su baja absorción y alta oto- y nefrotoxicidad, su uso es exclusivamente hospitalario por vía intravenosa. La amikacina es activa sobre algunas bacterias resistentes a otros aminoglucósidos, como las productoras de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AMEs).⁽³⁾ No obstante, se han descrito bacterias resistentes en diferentes regiones desde el inicio de su uso clínico.

La Plazomicina es un nuevo aminoglucósido sintético derivado de sisomicina, que muestra buena actividad in vitro contra enterobacterias productoras de carbapenemasas (CRE) y evade las AMEs.⁽⁴⁾ Su espectro de actividad incluye organismos Gram positivos y Gram negativos, resistentes a otros aminoglucósidos, como *Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae,

Pseudomonas aeruginosa y *Acinetobacter baumannii*.⁽⁵⁾ Además, es efectiva contra enterobacterias productoras de betalactamasas. Los estudios *in vitro* con combinaciones de plazomicina y otros antibióticos, como carbapenémicos, colistina o fosfomicina, muestran resultados prometedores en el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes.^(6,7) Plazomicina presenta menor toxicidad renal y ótica, permitiendo tratamientos más prolongados en infecciones complicadas.⁽⁸⁾ Fue aprobada por la FDA en junio de 2018 y se solicitó su revisión en la Agencia Europea del Medicamento (EMA).⁽⁹⁾

El tratamiento antibacteriano se basa en datos de laboratorio obtenidos tras el aislamiento del agente causal y la determinación de su sensibilidad. Las pautas de tratamiento se diseñan considerando resultados *in vitro*, siguiendo metodologías con inóculos bacterianos estandarizados.⁽¹⁰⁾ La densidad del patógeno varía según el sitio de infección, combinación de patógenos y el individuo. Durante el tratamiento, la densidad bacteriana puede cambiar en respuesta a los antimicrobianos hasta lograr la eliminación (cura microbiológica).⁽¹¹⁾

El efecto inóculo describe la relación entre la sensibilidad *in vitro* (CMI) y la densidad bacteriana, considerándose un parámetro farmacodinámico en el cual, al aumentar el inóculo, aumenta la CMI.⁽¹²⁾ Este efecto se observa frecuentemente en betalactámicos y otros antimicrobianos como aminoglucósidos, macrólidos, glucopéptidos y fluoroquinolonas.⁽¹²⁾ Considerar el efecto inóculo ayuda a optimizar tratamientos, logrando la curación microbiológica y reduciendo el uso de antimicrobianos.⁽¹¹⁾

El objetivo de este estudio fue analizar la actividad de plazomicina y amikacina y evaluación del efecto inóculo en enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Métodos

Para esta investigación se realizaron búsquedas bibliográficas exhaustivas en las bases de datos de PubMed, Scopus y Google Académico. Se emplearon términos de búsqueda en español e inglés, incluyendo "Amikacina", "Plazomicina", "Efecto inóculo", "Plazomycin", "Amikacin", "carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", "Antimicrobial resistance" y "broth microdilution".

Se seleccionaron estudios publicados en los últimos 7 años, centrados en la actividad de plazomicina y amikacina contra enterobacterias productoras de carbapenemasas. Un total de 12 trabajos fueron revisados para plazomicina, abarcando 47.755 cepas de enterobacterias con sus valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y porcentajes de resistencia frente a plazomicina y amikacina. Además, se revisaron 8 trabajos adicionales que incluían 664 cepas de enterobacterias y otros bacilos Gram negativos. Estos estudios proporcionaron datos sobre los inóculos utilizados, las CMI y el porcentaje de cepas que presentan efecto inóculo.

La metodología se centró en identificar y analizar estudios que midieran la efectividad de plazomicina y amikacina, considerando la variabilidad de los inóculos bacterianos y cómo esta influye en la CMI. Los datos recopilados se sintetizaron para evaluar la resistencia y el efecto inóculo en diferentes cepas bacterianas, proporcionando una visión comprensiva de la actividad antimicrobiana de estos fármacos en el contexto de enterobacterias resistentes a carbapenemasas.

Los resultados de estos estudios se analizaron críticamente para interpretar las tendencias en la eficacia de plazomicina y amikacina, así como la prevalencia del

efecto inóculo en enterobacterias productoras de carbapenemasas. Esta revisión pretendió ofrecer una base sólida para futuras investigaciones y el desarrollo de estrategias terapéuticas optimizadas para el manejo de infecciones por estas bacterias multirresistentes.

Resultados

Análisis comparativo de la actividad de amikacina y plazomicina frente a enterobacterias

Las enterobacterias multirresistentes, incluyendo especies como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, se aíslan con creciente frecuencia de muestras clínicas, requiriendo opciones de tratamiento efectivas. La resistencia a los antibióticos, especialmente debido a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, es una preocupación significativa.

- **Estudio en EE.UU. :**⁽¹³⁾
 - ✓ *Escherichia coli*: 1.346 cepas, CMI90 para plazomicina 1 µg/mL, 0.5 % resistentes.
 - ✓ *Klebsiella pneumoniae*: 1.506 cepas, CMI90 para plazomicina 0.5 µg/mL, 0.1 % resistentes.
 - ✓ Enterobacteriaceae: 4.362 cepas, CMI90 para plazomicina 2 µg/mL, 3.5 % resistentes; amikacina 4 µg/mL, 2 % resistentes.
- **Estudio en Europa:**⁽¹⁴⁾
 - ✓ *Escherichia coli*: 1.399 cepas, CMI90 para plazomicina 1 µg/mL, 0.5 % resistentes.
 - ✓ *Klebsiella pneumoniae*: 1.429 cepas, CMI90 para plazomicina 0.5 µg/mL, 4.1 % resistentes.

- ✓ Enterobacteriaceae: 4.217 cepas, CMI90 para plazomicina 2 µg/mL, 1.4 % resistentes.
- **Estudio en Canadá:**⁽¹⁵⁾
 - ✓ Escherichia coli: 3.094 cepas, CMI90 para plazomicina 1 µg/mL, 0.1 % resistentes; amikacina 4 µg/mL, 0.1 % resistentes.
 - ✓ Klebsiella pneumoniae: 1.039 cepas, CMI90 para plazomicina 0.5 µg/mL, 0.1 % resistentes; amikacina 2 µg/mL, 0.1 % resistentes.
- **Estudio en España:**⁽¹⁶⁾
 - ✓ Escherichia coli: 302 cepas, CMI90 para plazomicina 1 µg/mL; amikacina 8 µg/mL, 1.7 % resistentes.
 - ✓ Escherichia coli: 44 cepas, CMI90 para plazomicina 1 µg/mL; amikacina 2 µg/mL, 0 % resistentes.
- **Estudio en Grecia:**⁽¹⁷⁾
 - ✓ Klebsiella pneumoniae: 300 cepas, CMI90 para plazomicina 4 µg/mL; amikacina 128 µg/mL.
- **Estudio en Brasil:**⁽¹⁸⁾
 - ✓ Enterobacteriaceae: 499 cepas, CMI90 para plazomicina 64 µg/mL; amikacina >512 µg/mL.

Los estudios revisados demuestran que la plazomicina mantiene una baja CMI90 y una menor tasa de resistencia comparada con la amikacina en la mayoría de las cepas de enterobacterias multirresistentes. Sin embargo, la variabilidad en la composición de las cepas y las diferencias geográficas influyen en la eficacia de estos antimicrobianos.

La evidencia sugiere que plazomicina es una opción prometedora para tratar infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, destacando su eficacia en cepas resistentes a otros aminoglucósidos.⁽¹⁹⁻²⁶⁾

La Figura 1 muestra los porcentajes de resistencias, mientras que la Figura 2 expone la CMI90 comparada con el punto de corte.

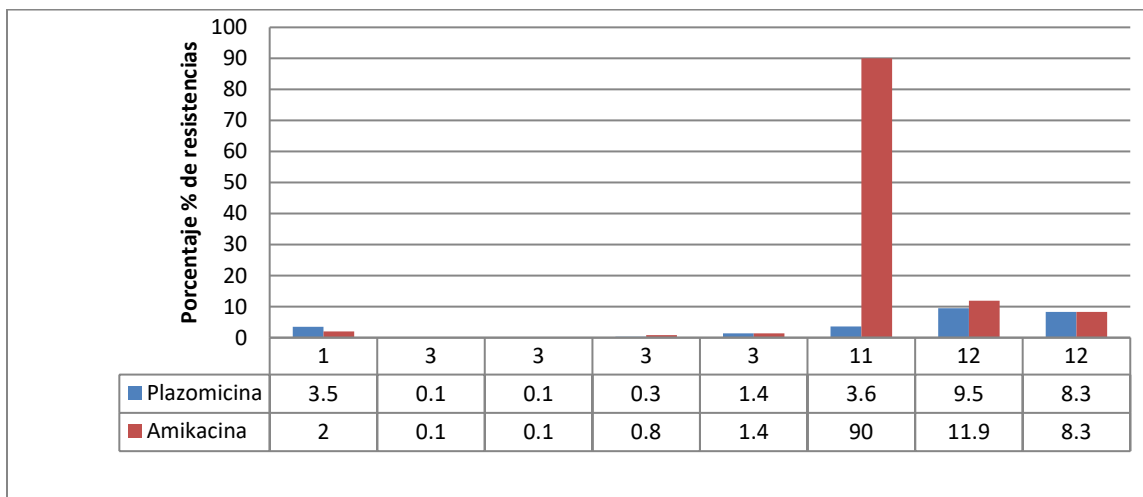


Fig. 1- Representación gráfica de los porcentajes de resistencias para plazomicina y amikacina recogidos en estudios de EE.UU., Canadá, Grecia y otros.

Nota: La numeración de las citas bibliográficas corresponde a la anteriormente mencionada en el texto.

En la figura 1, se observa que plazomicina muestra consistentemente menores porcentajes de resistencia comparada con amikacina en la mayoría de los estudios revisados. Los estudios muestran que en el Estudio 11, amikacina presenta una resistencia del 90 %, mientras que plazomicina tiene solo un 3,6 %. En otros estudios, los porcentajes de resistencia de plazomicina fluctúan entre 0,1 % y 9,5 %, lo que destaca su eficacia frente a enterobacterias multirresistentes.

La Figura 2 muestra cómo los valores de CMI90 de plazomicina y amikacina se comparan con sus respectivos puntos de corte. Se puede apreciar que en múltiples estudios,^(1,3,5,6,7,9,11,12) los valores de CMI90 de plazomicina están más cercanos al punto de corte o por debajo de este, en comparación con los valores de CMI90 de amikacina. Esto sugiere que plazomicina mantiene una mayor eficacia frente a las

enterobacterias resistentes, en relación con amikacina, particularmente en los estudios 5, 6 y 7, donde la distancia al punto de corte es mínima para plazomicina. El análisis comparativo revela que plazomicina es una opción más efectiva frente a enterobacterias productoras de carbapenemasas en comparación con amikacina. La menor resistencia y los valores de CMI90 más bajos refuerzan el potencial terapéutico de plazomicina en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Estos hallazgos subrayan la importancia de seguir investigando y optimizando el uso de plazomicina para combatir la resistencia antimicrobiana.

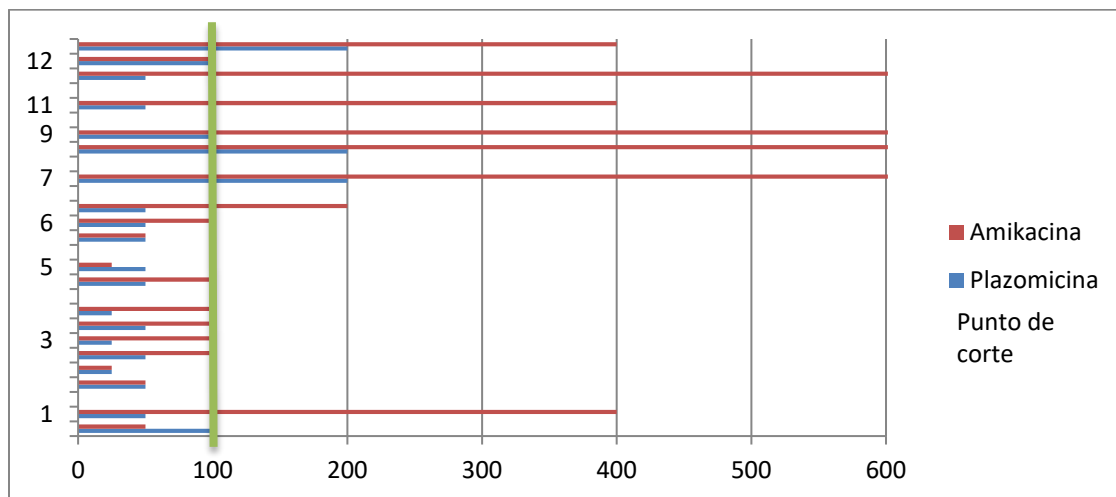


Fig. 2- Distancia (datos porcentuales) del valor de CMI90 de diferentes estudios respecto al punto de corte de amikacina y plazomicina.

Efecto inóculo de diferentes antibióticos en Enterobacterias

Los resultados de distintos estudios sobre el efecto inóculo se presentan a continuación, sintetizando los datos:

- **Estudio:**⁽²⁷⁾

- ✓ Microorganismos: *Klebsiella pneumoniae* (8 cepas), *Escherichia coli* (13 cepas).
- ✓ Mecanismos de Resistencia: CRE, BLEE.
- ✓ Antimicrobianos: Meropenem, Cefepime.
- ✓ Inóculo: $10^1 - 10^7$ UFC/mL, $10^6 - 10^7$ UFC/mL.
- ✓ CMI: 8 – 32 $\mu\text{g/mL}$, 4 – 32 $\mu\text{g/mL}$.
- ✓ Efecto Inóculo: 50 %, 100 %.
- **Estudio:**⁽²⁸⁾
 - ✓ Microorganismos: *Escherichia coli* (22 cepas), *Enterobacter cloacae* (15 cepas), *Morganella morganii* (12 cepas), *Enterobacter aerogenes* (8 cepas), *Klebsiella pneumoniae* (6 cepas), *Providencia stuartii* (4 cepas), *Citrobacter freundii* (1 cepa), *Citrobacter braakii* (1 cepa), *Serratia marcescens* (1 cepa).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: BLEE.
 - ✓ Antimicrobianos: Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Cefoxitin, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefepime, Piperacilina/tazobactam.
 - ✓ Inóculo: $10^4 - 10^6$ UFC/mL.
 - ✓ CMI: 0.12 – 0.25 $\mu\text{g/mL}$, 1 – 8 $\mu\text{g/mL}$, 0.06 – 0.5 $\mu\text{g/mL}$, >256 $\mu\text{g/mL}$, 32 – >256 $\mu\text{g/mL}$, 128 – 256 $\mu\text{g/mL}$, 4 – 256 $\mu\text{g/mL}$, 32 – 256 $\mu\text{g/mL}$.
 - ✓ Efecto Inóculo: No Aplica (N/A).
- **Estudio:**⁽²⁹⁾
 - ✓ Microorganismos: *Escherichia coli* (73 cepas), *Klebsiella pneumoniae* (55 cepas), *Staphylococcus aureus* (59 cepas).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: BLEE, CRE, SARM.
 - ✓ Antimicrobianos: Plazomicina.
 - ✓ Inóculo: $10^5 - 10^8$ UFC/mL.
 - ✓ CMI: 1 – 4 $\mu\text{g/mL}$, 0.5 – 2 $\mu\text{g/mL}$, 1 – 4 $\mu\text{g/mL}$.

- ✓ Efecto Inóculo: 25 %, 24 %, 7 %.
- **Estudio:**⁽³⁰⁾
 - ✓ Microorganismos: Escherichia coli (99 cepas).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: BLEE.
 - ✓ Antimicrobianos: Cefotaxime, Ceftazidime, Cefepime, Piperacilina/tazobactam, Ciprofloxacina, Imipenem, Meropenem, Ertapenem.
 - ✓ Inóculo: $10^5 - 10^7$ UFC/mL.
 - ✓ CMI: $>512 \mu\text{g/mL}$, $512 - >512 \mu\text{g/mL}$, $>512 \mu\text{g/mL}$, $1024/4 \mu\text{g/mL}$, $128 - >512 \mu\text{g/mL}$, $0.12 - 2 \mu\text{g/mL}$, $0.06 - 2 \mu\text{g/mL}$, $0.25 - 2 \mu\text{g/mL}$.
 - ✓ Efecto Inóculo: 100 %.
- **Estudio:**⁽³¹⁾
 - ✓ Microorganismos: Staphylococcus aureus (14 cepas).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: MSSA.
 - ✓ Antimicrobianos: Cefazolin, Penicilina, Ampicilina, Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefepime, Imipenem, Meropenem, Sulbactam/ampicilina.
 - ✓ Inóculo: $10^5 - 10^7$ UFC/mL.
 - ✓ CMI: $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.03 - 0.25 \mu\text{g/mL}$, $0.12 - 0.5 \mu\text{g/mL}$, $2 \mu\text{g/mL}$, $4 \mu\text{g/mL}$, $2 - 4 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$, $\leq 4 \mu\text{g/mL}$.
 - ✓ Efecto Inóculo: 0 %, 64.3 %, 46.2 %, 0 %, 0 %, 14.3 %, 0 %, 0 %, 0 %.
- **Estudio:**⁽³²⁾
 - ✓ Microorganismos: Escherichia coli (19 cepas), Klebsiella pneumoniae (18 cepas).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: BLEE.
 - ✓ Antimicrobianos: Meropenem, Cefoteten, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefepime, Aztreonam, Piperacilina/tazobactam.
 - ✓ Inóculo: $10^5 - 10^7$ UFC/mL.

- ✓ CMI: 0.03 – 0.12 µg/mL, 1 – 4 µg/mL, 64 – >1.024 µg/mL, 256 – >1.024 µg/mL, 128 – >1.024 µg/mL, 16 – >128 µg/mL, 128 – >1.024 µg/mL, 8 – 1.024 µg/mL.
- ✓ Efecto Inóculo: N/A, N/A, 97 %, N/A, 97 %, 100 %, N/A, N/A.
- **Estudio:**⁽³³⁾
 - ✓ Microorganismos: Escherichia coli (17 cepas).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: No especificado.
 - ✓ Antimicrobianos: Amoxicilina/clavulanato, Piperacilina/tazobactam.
 - ✓ Inóculo: 10⁵ – 10⁷ UFC/mL.
 - ✓ CMI: 2 µg/mL, 1 – 256 µg/mL.
 - ✓ Efecto Inóculo: 0 %, 97 %.
- **Estudio:**⁽³⁴⁾
 - ✓ Microorganismos: Escherichia coli (81 cepas), Klebsiella pneumoniae (139 cepas).
 - ✓ Mecanismos de Resistencia: No especificado.
 - ✓ Antimicrobianos: Fosfomicina.
 - ✓ Inóculo: 10⁴ – 10⁵ UFC/mL.
 - ✓ CMI: 32 – 128 µg/mL.
 - ✓ Efecto Inóculo: 83.9 %, 64.7 %.

Los estudios revisados demuestran que el efecto inóculo varía significativamente entre diferentes antimicrobianos y microorganismos. La plazomicina muestra menor efecto inóculo en comparación con otros antimicrobianos, destacando su eficacia potencial en el tratamiento de infecciones por enterobacterias multirresistentes. El reconocimiento y consideración del efecto inóculo en la práctica clínica puede optimizar el uso de antimicrobianos y mejorar los resultados terapéuticos en pacientes con infecciones complicadas.

Discusión

Actividad de plazomicina y amikacina

La actividad de la plazomicina se analiza tanto frente a un conjunto de enterobacterias^(22,25,26,35) como frente a aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* por separado.^(7,36-38) En todos estos estudios, plazomicina muestra una potente actividad bactericida con resultados de CMI₉₀ <2 mg/L, valor por debajo de su punto de corte. La resistencia en estos estudios es muy limitada, aunque Castanheira y colaboradores⁽³⁹⁾ encuentran, en *Klebsiella pneumoniae*, un porcentaje de resistencia del 4,1 %, siendo este el dato más alto de todos los recogidos. Este porcentaje se debe a la presencia de genes que codifican enzimas modificantes de aminoglucósidos capaces de inactivar la amikacina.

Con respecto al porcentaje de resistencia de plazomicina y amikacina en Enterobacteriaceae, los estudios muestran valores similares para ambos antibióticos, salvo en el estudio de Zhang y colaboradores⁽³⁷⁾ donde se encuentra una resistencia a amikacina del 90 % frente al 3,6 % de plazomicina. Estas diferencias se deben a la presencia de genes codificantes de enzimas modificantes de aminoglucósidos en muchas de las cepas estudiadas. Estos determinantes de resistencia, además, se transportan en plásmidos junto con genes de resistencia a betalactamasas o carbapenemasas.

Las enterobacterias, cuando se consideran como conjunto, presentan un porcentaje de resistencia mayor que *E. coli* o *K. pneumoniae* cuando se estudian de forma aislada.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ Esto probablemente se debe a varios factores: primero, algunas especies del género *Providencia* portan enzimas AAC,⁽²⁾ que confieren

resistencia a plazomicina, y segundo, un mayor porcentaje de aislados puede llevar enzimas modificadoras de aminoglucósidos que se propagan entre especies.

Si consideramos la CMI90 con respecto al punto de corte en todos los estudios, amikacina presenta una CMI90 por encima de su punto de corte (8 µg/mL) en la mayoría de los trabajos, mientras que la CMI90 de plazomicina está en muchos casos por debajo de su punto de corte (2 µg/mL). Estos datos indican que, en el estudio comparativo, plazomicina se comporta de manera más efectiva que amikacina frente a las enterobacterias.

Importancia del inóculo en la actividad de distintos antimicrobianos

La mayoría de los estudios revisados indican algún tipo de efecto inóculo tanto en microorganismos Gram positivos como en Gram negativos, observándose un efecto mayor en este último grupo. Las bacterias en las que se centran gran parte de los trabajos consultados son *E. coli* y *K. pneumoniae*; también hay datos de otras bacterias Gram negativas, aunque el número de aislados incluidos en los estudios es mucho menor.^(12,42-45)

En este análisis, se encuentra un gran número de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y en menor medida carbapenemasas, debido a que estas cepas ocasionan problemas en el tratamiento. Los antibióticos más utilizados son betalactámicos y carbapenémicos. Una posible explicación para el efecto inóculo observado es la mayor cantidad de enzima presente cuando el inóculo es mayor. De todos los antibióticos analizados, cefepime es el más susceptible al tamaño de inóculo tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*.^(27,43,44)

Además de betalactámicos y carbapenémicos, se incluyen estudios con fosfomicina⁽³⁴⁾ y plazomicina.⁽²⁹⁾ La fosfomicina es susceptible al inóculo en un porcentaje importante tanto de *E. coli* como de *K. pneumoniae*, mientras que los porcentajes para plazomicina son menores.

El número de publicaciones con microorganismos Gram positivos es menor. Se han estudiado principalmente *Staphylococcus aureus*, tanto sensibles⁽⁴⁶⁾ como resistentes a meticilina.⁽⁴²⁾ Los resultados muestran una mayor variabilidad, aunque, como norma general, se observa un efecto inóculo más pequeño.

En los estudios se evalúa el efecto inóculo utilizando inóculos distintos, con una diferencia de hasta 100 veces entre el más bajo y el más alto. Los inóculos más empleados son 10^5 UFC/mL (inóculo estándar para CMI por microdilución) y 10^7 UFC/mL. Sin embargo, algunos autores utilizan inóculos diferentes^(43,45) o diferencias entre inóculos distintas.⁽²⁷⁾ A pesar de estas variaciones, en todos los artículos revisados hay diferencias en los valores de CMI90 entre el inóculo más alto y el más bajo. Estas diferencias afectan a un porcentaje de cepas mayor o menor según el antibiótico y el microorganismo considerado. Estos datos no siempre se pueden plasmar en porcentajes debido a que no todos los autores los reflejan o proporcionan la información necesaria para calcularlos.

Finalmente, los autores del presente estudio sugieren una investigación futura sobre la aplicación de herramientas neutrosóficas para la evaluación de la actividad de nuevos antibióticos contra Enterobacterias productoras de Carbapenemasas, dado que la resistencia bacteriana a los antibióticos es un desafío creciente en la medicina moderna, especialmente en el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. A pesar de los avances logrados con antibióticos como la plazomicina y la amikacina, la constante evolución de mecanismos de resistencia demanda enfoques innovadores para la evaluación y desarrollo de nuevos tratamientos antimicrobianos.

La neutrosofía, una teoría matemática que gestiona la incertidumbre y la ambigüedad en la toma de decisiones, ha demostrado su eficacia en varios

contextos médicos. Estudios recientes han empleado herramientas neutrosóficas para atenuar la incertidumbre en diagnósticos y tratamientos, mejorando la precisión y la efectividad.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Este estudio futuro podría tener el objetivo de aplicar herramientas neutrosóficas para evaluar la actividad de nuevos antibióticos contra enterobacterias productoras de carbapenemasas, con el fin de mejorar la precisión en la identificación de la resistencia y la susceptibilidad bacteriana.

Para ello, se podrían emplear los métodos siguientes:

- Selección de antibióticos: identificación y selección de nuevos antibióticos con potencial actividad contra enterobacterias productoras de carbapenemasas.
- Recolección de datos: uso de técnicas de microdilución y otros métodos estandarizados para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de los nuevos antibióticos en diferentes cepas bacterianas.
- Aplicación de herramientas neutrosóficas: implementación de modelos neutrosóficos para analizar los datos obtenidos, considerando la variabilidad en la respuesta bacteriana y la incertidumbre inherente a los ensayos microbiológicos.
- Comparación y validación: comparación de los resultados obtenidos mediante métodos tradicionales y neutrosóficos para evaluar la precisión y fiabilidad de los modelos neutrosóficos.

El uso de herramientas neutrosóficas permitirá gestionar mejor la incertidumbre y ambigüedad en la interpretación de los datos microbiológicos, lo que podría traducirse en una evaluación más precisa de la eficacia de los nuevos antibióticos. Al aplicar esta metodología innovadora, se espera no solo identificar con mayor

exactitud la susceptibilidad y resistencia bacteriana, sino también optimizar el diseño de tratamientos antimicrobianos más efectivos.

De esta forma, este estudio propone un enfoque novedoso para la evaluación de antibióticos mediante la integración de herramientas neutrosóficas. La implementación de estas herramientas, respaldada por su eficacia en otros contextos médicos, podría revolucionar la forma en que se estudia y combate la resistencia bacteriana, ofreciendo una alternativa prometedora en la lucha contra las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Conclusiones

La plazomicina muestra una destacada actividad bactericida frente a los aislados de enterobacterias revisados en comparación con la amikacina. Esta superioridad se debe en gran medida a la resistencia de plazomicina frente a la acción de la mayoría de las enzimas modificantes de aminoglucósidos, lo que le confiere una mayor eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes.

El efecto inóculo no se relaciona directamente con los mecanismos de resistencia, sino que depende de la cepa y del tipo de antibiótico utilizado. Este fenómeno se observa tanto en microorganismos Gram positivos como Gram negativos, y su consideración es crucial para el diseño de terapias antibacterianas efectivas.

Los betalactámicos y carbapenémicos resultan ser los antibióticos más susceptibles al efecto inóculo bacteriano. La variabilidad del efecto inóculo entre diferentes antibióticos y microorganismos subraya la necesidad de ajustar las dosis y estrategias terapéuticas en función de las características específicas de cada infección.

El reconocimiento del efecto inóculo y su impacto en la eficacia antibiótica puede optimizar el uso de antimicrobianos, mejorando los resultados clínicos y reduciendo la aparición de resistencia. La plazomicina, con su potente actividad y menor susceptibilidad al efecto inóculo, emerge como una opción prometedora en el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes.⁽⁵⁰⁾

Es fundamental continuar la investigación clínica y preclínica para desarrollar pautas terapéuticas precisas que maximicen los beneficios de los antibióticos disponibles, como la plazomicina, y minimicen los riesgos asociados con la resistencia bacteriana y el efecto inóculo.

Referencias bibliográficas

1. Versalovick J, Carroll K, Funke G, Jorgense J, Landry M, Warnock D. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington (DC): American Society for Microbiology; 2015. 2113 p.
2. ECDC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-second update Event background Current situation of CRE in EU/EEA countries. ECDC. 2019;(September):1–17.
3. Ramirez MS, Tolmasky ME. Amikacin: Uses, resistance, and prospects for inhibition. *Molecules*. 2017;22(12):2267.
4. Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):440–52.
5. Abdul-Mutakabbir JC, Kebriaei R, Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Teaching an Old Class New Tricks: A Novel Semi-Synthetic Aminoglycoside, Plazomicin. *Infect Dis Ther*. 2019;8(2):155–70.

6. García-Salguero C, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ, Culebras E. Can plazomicin alone or in combination be a therapeutic option against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*? *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):5959–66.
7. López-Díaz MC, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Ríos E, Viñuela-Prieto JM, Picazo JJ. Plazomicin Activity against 346 Extended-Spectrum- β -Lactamase/AmpC-Producing *Escherichia coli* Urinary Isolates in Relation to Aminoglycoside-Modifying Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2)
8. Abdul-Mutakabbir JC, Kebriaei R, Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Teaching an Old Class New Tricks: A Novel Semi-Synthetic Aminoglycoside, Plazomicin. *Infect Dis Ther [Internet]*. 2019;8(2):155–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-019-0239-0>
9. Andrei S, Droc G, Stefan G. FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. *Discoveries (Craiova)*. 2019 Dec 31;7(4):e102. doi: [10.15190/d.2019.15](https://doi.org/10.15190/d.2019.15)
10. García JA, Cantón R, Gómez M, Martínez L, Rodríguez-Avial C, Vila J. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;4(2):76–81.
11. Salas JR, Jaber-Douraki M, Wen X, Volkova VV. Mathematical modeling of the “inoculum effect”: Six applicable models and the MIC advancement point concept. *FEMS Microbiol Lett*. 2020;367(5):1–12.
12. Smith KP, Kirby JE. The inoculum effect in the era of multidrug resistance: Minor differences in inoculum have dramatic effect on MIC determination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8):e00433-18. doi: [10.1128/AAC.00433-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00433-18).
13. 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 Jul 27;62(8):e00313-18. doi: 10.1128/AAC.00313-18
14. Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3346–54.
15. Walkty A, Karlowsky JA, Baxter MR, Adam HJ, Zhanel GG. *In Vitro* Activity of Plazomicin against Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Pathogens Isolated from Patients in Canadian Hospitals from 2013 to 2017 as Part of the CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Dec 21;63(1):e02068-18. doi: 10.1128/AAC.02068-18.
16. Isolates CG negative, Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-Vaborbactam Tested against. 2017;61(9):1–12.
17. López-Díaz MC, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Ríos E, Viñuela-Prieto JM, Picazo JJ. Plazomicin Activity against 346 Extended-Spectrum- β -Lactamase/AmpC-Producing *Escherichia coli* Urinary Isolates in Relation to Aminoglycoside-Modifying Enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jan 24;61(2):e02454-16. doi: 10.1128/AAC.02454-16.
18. Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuik A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2554–63.
19. Galani I, Nafplioti K, Adamou P, Karaiskos I, Giamarellou H, Souli M. Nationwide epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

isolates from Greek hospitals, with regards to plazomicin and aminoglycoside resistance. BMC Infect Dis. 2019;19(1):316.

20. Castanheira M, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. Activity of plazomicin tested against Enterobacterales isolates collected from U.S. hospitals in 2016-2017: Effect of different breakpoint criteria on susceptibility rates among aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Apr 21;64(5):e02418-19. doi: 10.1128/AAC.02418-19.

21. 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 Jul 27;62(8):e00236-18. doi: 10.1128/AAC.00236-18

22. 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 [Internet]. 2018;90(3):228–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.004>

23. 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):2792–5.

24. Denervaud-Tendon V, Poirel L, Connolly LE, Krause KM, Nordmann P. Plazomicin activity against polymyxin-resistant Enterobacteriaceae, including MCR-1-producing isolates. J Antimicrob Chemother. 2017;72(10):2787–91.

25. Zhang Y, Kashikar A, Bush K. In vitro activity of plazomicin against β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017;72(10):2792–5.

26. Denervaud-Tendon V, Poirel L, Connolly LE, Krause KM, Nordmann P. Plazomicin activity against polymyxin-resistant Enterobacteriaceae, including

- MCR-1-producing isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(10):2787–91.
27. Smith KP, Kirby JE. The inoculum effect in the era of multidrug resistance: Minor differences in inoculum have dramatic effect on MIC determination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jul 27;62(8):e00433-18. doi: 10.1128/AAC.00433-18.
28. Betriu C, Salso S, Sánchez A, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(1):1–5.
29. Emilióv T, Rodríguez-Avial I, López-Díaz MC, Culebras E. Comparative evaluation of plazomicin MICs obtained using agar dilution versus broth microdilution methods and impact of inoculum size against ESBL-producing *Escherichia coli*, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;95(3):114867.
30. Kang CI, Cha MK, Kim SH, Wi YM, Chung DR, Peck KR, et al. Extended-spectrum cephalosporins and the inoculum effect in tests with CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: Potential clinical implications of the revised CLSI interpretive criteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):456–9.
31. Saeki M, Shinagawa M, Yakuwa Y, Nirasawa S, Sato Y, Yanagihara N, et al. Inoculum effect of high concentrations of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* on the efficacy of cefazolin and other beta-lactams. *J Infect Chemother*. 2018;24(3):212–5.

32. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3548–54.
33. López-Cerero L, Picón E, Morillo C, Hernández JR, Docobo F, Pachón J, et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum β -lactamase-producing and extended-spectrum β -lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):132–6.
34. Ballesterro-Téllez M, Docobo-Pérez F, Rodríguez-Martínez JM, Conejo MC, Ramos-Guelfo MS, Blázquez J, et al. Role of inoculum and mutant frequency on fosfomicin MIC discrepancies by agar dilution and broth microdilution methods in Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(5):325–31.
35. 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 Jul 27;62(8):e00236-18. doi: 10.1128/AAC.00236-18
36. Zhanel GG, Lawson CD, Zelenitsky S, Findlay B, Schweizer F, Adam H, Walkty A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP, Karlowsky JA. Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Apr;10(4):459-73. doi: 10.1586/eri.12.25.
37. Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuik A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2554–63.

38. Galani I, Nafplioti K, Adamou P, Karaiskos I, Giamarellou H, Souli M. Nationwide epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Greek hospitals, with regards to plazomicin and aminoglycoside resistance. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):316.
39. 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). DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.00313-18>
40. Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;73(12):3346–54.
41. Castanheira M, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. Activity of plazomicin tested against enterobacterales isolates collected from U.S. hospitals in 2016-2017: Effect of different breakpoint criteria on susceptibility rates among aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(5):1–6.
42. Emilióv T, Rodríguez-Avial I, López-Díaz M del C, Culebras E. Comparative evaluation of plazomicin MICs obtained using agar dilution versus broth microdilution methods and impact of inoculum size against ESBL-producing *Escherichia coli*, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and methicillin-resistant *Staphylo*. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019;95(3):114867. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.07.005>

43. Betriu C, Salso S, Sánchez A, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, et al. Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against Enterobacteriaceae resistant to extended-spectrum cephalosporins. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(1):1–5.
44. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3548–54.
45. Ballester-Téllez M, Docobo-Pérez F, Rodríguez-Martínez JM, Conejo MC, Ramos-Guelfo MS, Blázquez J, et al. Role of inoculum and mutant frequency on fosfomicin MIC discrepancies by agar dilution and broth microdilution methods in Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(5):325–31.
46. Saeki M, Shinagawa M, Yakuwa Y, Nirasawa S, Sato Y, Yanagihara N, et al. Inoculum effect of high concentrations of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* on the efficacy of cefazolin and other beta-lactams. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2018;24(3):212–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.10.021>
47. Prado Quilambaqui J, Reyes Salgado L, Valencia Herrera A, Rodríguez Reyes E. Estudio del cuidado materno y conocimientos ancestrales en el Ecuador con ayuda de mapas cognitivos neutrosóficos. *Revista Investigación Operacional*. 2022;43(3):340-348. Disponible en: <https://rev-inv-ope.pantheonsorbonne.fr/sites/default/files/inline-files/43322-06.pdf>
48. Ramos Argilagos M, Valencia Herrera Á, Vayas Valdiviezo W. Evaluación de estrategias de educación nutricional en escuelas del Ecuador utilizando TOPSIS neutrosófico. *Rev Int Cienc Neutrosóficas*. 2022;18(3):208-217.
49. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. *Neutrosophic*

sampling. Neutrosophic Sets and Systems. 2021;44(1). Disponible en:

https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46

50. Villegas CRB, Rosas VRF, Nieto NTE, Villegas EB, Hidalgo MLM. Impacto profesional de las habilidades informacionales en estudiantes de pregrado y posgrado. RUS [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):79–86. Available from:

<https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2537>