

# Tratamiento antimicrobiano acortado en bacteriemias no complicadas por bacilos gramnegativos. Experiencia en la vida real en un centro único

## Short antibiotic treatment for uncomplicated Gram-Negative bacilli bacteremia: real-world experience in a single center

Karen V. Cabezas Marquez<sup>1</sup>, Emilio F. Huaier Arriazu<sup>1</sup>, Facundo Arguello<sup>1</sup>, Noelia Mañez<sup>1</sup>, M. Florencia Indo<sup>1</sup>, Mariángeles Visus<sup>1</sup>, Marisa.Sanchez<sup>1</sup> y Corina Nemirovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Financiamiento: El presente trabajo de investigación contó con el financiamiento total de la Sección de Infectología de Adultos del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflictos de interés: Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con este trabajo de investigación

Recibido: 3 de marzo de 2025 / Aceptado: 14 de mayo de 2025

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento antimicrobiano acortado de siete días se ha establecido como estándar de cuidado en bacteriemias no complicadas por bacilos gramnegativos (BGN). La evidencia acumulada demuestra que es igual de eficaz que los tratamientos prolongados y con un mayor perfil de seguridad. **Objetivo:** Evaluar la efectividad en la vida real del uso de tratamientos acortados en bacteriemias no complicadas por BGN. **Materiales y Métodos:** Estudio semi-analítico retrospectivo observacional, la población incluyó adultos con bacteriemias por BGN en pacientes internados en un hospital de Argentina durante dos periodos. **Resultados:** Se analizaron 364 pacientes con bacteriemia por enterobacterias, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuente (59%) en ambos grupos. La recaída a 30 días fue de 4,8% en el tratamiento prolongado y 7,6% en el acortado, sin significancia estadística (OR 1,64; IC 95%: 0,68-3,97; p = 0,274). No hubo diferencias en la mortalidad a 30 días ni en la mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos. **Conclusiones:** En la presente cohorte retrospectiva de la vida real, la adopción de regímenes antimicrobianos más cortos fue igualmente efectiva y segura en este subgrupo de pacientes.

**Palabras clave:** bacteria; infección bacteriana; terapia antimicrobiana; bacteriemia; duración; bacilos Gram negativo.

### Abstract

**Background:** The shortened 7-day antimicrobial therapy has been established as the standard of care in uncomplicated gram-negative bacilli (GNB) bacteremia. Accumulating evidence shows that it is as effective as prolonged treatments and has a better safety profile. **Aim:** To evaluate the real-life effectiveness of the use of shortened treatments for uncomplicated GNB bacteremia. **Materials and Methods:** A retrospective observational semi-analytical study. The population included adult patients with GNB bacteremia admitted to a hospital in Argentina during two periods. **Results:** 364 patients with Enterobacteriaceae bacteremia were analyzed, revealing *Escherichia coli* as the most frequent microorganism (59%) in both groups. Relapse at 30 days was 4.8% in the prolonged treatment and 7.6% in the shortened treatment, with no statistical significance (OR 1.64; 95% CI: 0.68-3.97; p = 0.274). There were no differences in 30-day mortality or in-hospital mortality between the two groups. **Conclusions:** In this retrospective real-life cohort, the adoption of shorter antimicrobial regimens was equally effective and safe in this subgroup of patients.

**Keywords:** bacteria; bacterial infections; antibiotic therapy; bacteraemia; duration; Gram-negative rods.

### Introducción

En la actualidad se acepta como estándar de cuidado el tratamiento antimicrobiano acortado en las bacteriemias no complicadas por bacilos gramnegativos (BGN) debido a la evidencia acumulada de diferentes trabajos publicados que respaldan el tratamiento

de siete días ya que demuestran eficacia similar que los tratamientos prolongados<sup>1,2</sup>.

En 2018 se publicó el primer ensayo clínico que demostró la no inferioridad del tratamiento acortado de siete días respecto al tratamiento prolongado de 14 días en las bacteriemias no complicadas por BGN, destacando beneficios en seguridad y reducción de efectos adversos<sup>3,4</sup>.

#### Correspondencia a:

Karen V. Cabezas Marquez  
karen.cabezas26@gmail.com

En esta línea, el ensayo controlado, aleatorizado denominado “Pirate Project” publicado en 2020, demostró que siete días de tratamiento antimicrobiano guiado por valores de proteína C reactiva fue no inferior al tratamiento prolongado durante 14 días<sup>5</sup>.

El estudio BALANCE, es un ensayo multicéntrico de no inferioridad publicado recientemente, que comparó la eficacia de una antibioterapia de siete días frente a 14 días en paciente hospitalizados con bacteriemia, mostrando una mortalidad similar a 90 días (14,5 vs. 16,1%) y sin diferencias en la recurrencia, validando la eficacia del tratamiento acortado<sup>6</sup>.

En la última década, los BGN han predominado como causa de bacteriemia, con un aumento en la resistencia antimicrobiana. Las enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC) son especialmente preocupantes por su creciente prevalencia, impacto en costos, días de hospitalización y mortalidad. América Latina y el Caribe experimentaron un aumento significativo de EPC durante la pandemia de COVID-19, con Argentina liderando en resistencia a carbapenémicos (43,5%)<sup>7</sup>.

Los datos para el tratamiento antimicrobiano acortado en bacteriemias por BGN en los pacientes inmunocomprometidos son limitados; sin embargo, un estudio multicéntrico publicado en julio de 2024 evaluó la antibioterapia acortada (7 días) vs. prolongado (14 días) en pacientes neutropénicos de alto riesgo con bacteriemia por enterobacterias, sin diferencias significativas en mortalidad (3 vs. 1%) ni recaída (7 vs. 2%)<sup>8</sup>.

Por ello, este estudio busca comparar la recaída, la mortalidad a 30 días y durante la hospitalización, en pacientes adultos con bacteriemias no complicadas por BGN en un hospital de Argentina. Como objetivos secundarios, describir la identificación y el perfil de resistencia de las bacteriemias por BGN y evaluar los factores asociados a mortalidad.

## Materiales y Métodos

Estudio semi-analítico observacional, de cohorte retrospectiva, llevado a cabo en un hospital de alta complejidad ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es una red de atención integrada con dos sedes, que funciona como hospital universitario de alta complejidad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dispone de 789 camas, 246 de cuidados críticos, y realiza alrededor de 2,5 millones de consultas ambulatorias, 41 mil egresos y 45 mil cirugías anuales<sup>9</sup>.

Desde el año 2013 cuenta con un Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA), encargado de actualizar guías de práctica clínica y monitorear su adherencia<sup>10</sup>.

Se incluyeron adultos mayores de 18 años con bacte-

riemia no complicada por enterobacterias, tratados con antimicrobianos efectivos dentro de las 72 horas de la obtención de hemocultivos, internados en el HIBA en dos periodos: enero a junio de 2017 y enero a junio de 2022.

La elección de los periodos fue una estrategia para evaluar mayor cantidad de tratamientos acortados vs prolongados, ya que en 2019 el HIBA incorporó a sus guías el uso de tratamientos acortados para bacteriemias por enterobacterias, reemplazando la recomendación previa de 14 días. Se excluyó el periodo afectado por la pandemia de COVID-19, incluyendo el confinamiento desde el 20/03/2020 y las tres olas de COVID-19 en Argentina<sup>11</sup>.

Se excluyeron casos con bacteriemias complicadas, seguimiento incompleto, tratamiento antimicrobiano inferior a siete días, adecuación terapéutica y suspensión de antibioterapia, uso de antimicrobianos paliativos o concomitantes para otro foco en los primeros cuatro días, embarazo y lactancia.

Se analizaron las características basales con mediana e intervalo intercuartilo (IIQ) para variables cuantitativas y frecuencias para categóricas.

Las diferencias entre cohortes se evaluaron con  $\chi^2$  y Mann-Whitney. Se estimó la frecuencia de mortalidad a 30 días, mortalidad intrahospitalaria y recaída, utilizando modelos de regresión logística bivariados. Se calcularon *odds ratios* crudos con IC 95%, considerando significativo un  $\alpha < 0,05$ . Los modelos se ajustaron por factores de confusión como inmunosupresión, edad, sepsis, diabetes mellitus, asistencia respiratoria mecánica (ARM), hemodiálisis y resistencia bacteriana. Dado que hubo cambios en las guías de práctica clínica de *Surviving Sepsis Campaign* en 2017<sup>12</sup> y 2021<sup>13</sup>, se ajustó por sepsis para evitar sesgos asociados a la elección de los periodos de tiempo elegidos para muestreo.

En este estudio, se definieron diversas variables clave. La bacteriemia se definió como el aislamiento de bacterias en al menos un frasco de hemocultivo (BD BACTECTM Plus Aerobic/F y Plus Anaerobic/F), analizado mediante el sistema BD BACTEC (Becton Dickinson, Sparks, MD, EE. UU.). La bacteriemia clínicamente significativa se consideró si los hemocultivos revelaron la presencia de microorganismos viables en el torrente sanguíneo, asociados con signos clínicos de infección sistémica o localizada, como fiebre, escalofríos, hipotensión arterial, taquicardia o sepsis. La recaída se estableció como la presencia de una nueva bacteriemia dentro de los 30 días posteriores al evento inicial. Las bacteriemias complicadas incluyeron casos de endocarditis u otras infecciones endovasculares sin foco removible, fascitis necrosante, osteomielitis o artritis séptica asociada o no a prótesis, abscesos no drenables u otras fuentes no resueltas que requirieron intervención quirúrgica, así como infecciones del sistema nervioso central. La presencia de sepsis o *shock* séptico fue determinada mediante el cálculo del puntaje

SOFA. Se consideró antibioterapia adecuada aquella en que el paciente recibió un antimicrobiano empírico al cual el microorganismo aislado mostró sensibilidad *in vitro*. Por otro lado, el tratamiento dirigido fue aquel en el que el antimicrobiano administrado se ajustó específicamente a la sensibilidad *in vitro* del microorganismo aislado.

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HIBA (protocolo CEPI N.º 12782). Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, basado en registros clínicos, sin intervención y de riesgo mínimo, se otorgó la dispensa del consentimiento informado conforme a la normativa ética nacional (CIOMS 2019, Pauta 10: MODIFICACIONES Y DISPENSAS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO) vigente. Se garantizó la confidencialidad y el resguardo de los datos clínicos.

## Resultados

La población estuvo constituida por 388 pacientes con bacteriemia por BGN potencialmente elegibles, de

los cuales 364 cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron 17 pacientes en el grupo de tratamiento largo y siete en el grupo de tratamiento corto, ambos por foco no pausable de resolución quirúrgica y/o drenaje. La Figura 1 grafica el diagrama de flujo de nuestra cohorte.

Las características basales de pacientes con bacteriemia por BGN en ambas cohortes se resumen en la Tabla 1.

El foco principal de bacteriemia fue el tracto urinario (60%), con *Escherichia coli* como el microorganismo más frecuente (59%) en ambas cohortes. Se detectaron 34% betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *E. coli*, 3% *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC) y 2% productoras de metalobetalactamasas (MBL), sin casos de oxacilinasas (OXA). En la Tabla 2 se describen los diferentes aislados microbiológicos, mecanismo de resistencia y sensibilidad antimicrobiana global y de ambas cohortes.

La sepsis al inicio de la bacteriemia fue más frecuente en el tratamiento acortado (25,9%) que en el prolongado (18%). La duración del tratamiento fue de 14 días en el grupo prolongado y siete días en el acortado ( $p < 0,001$ ).

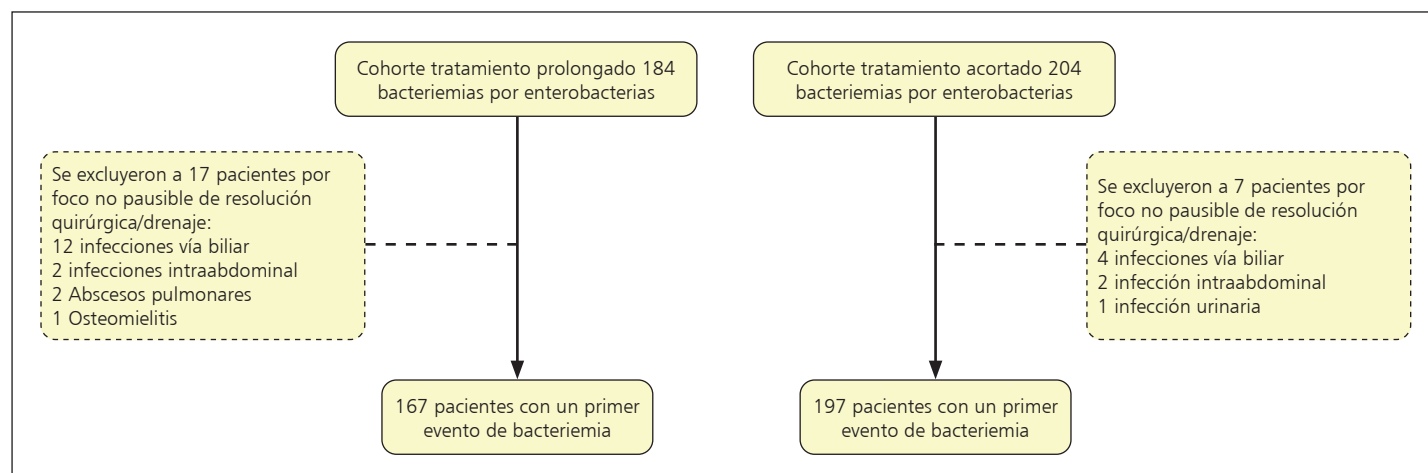


Figura 1. Diagrama de flujo de ambas cohortes de pacientes con bacteriemias por BGN.

	Cohorte tratamiento prolongado (n: 167)	Cohorte tratamiento corto (n: 197)	Valor p
Sexo femenino - % (no.)	58,4% (104)	52,2% (105)	0,084
Edad - mediana (IIQ)	73 (59-83)	75 (65-84)	0,036
>65 años - % (no.)	64,7% (108)	78,2% (154)	0,004
Inmunosupresión - % (no.)	26,3% (44)	33% (65)	0,168
Diabetes mellitus - % (no.)	7,8% (13)	16,8% (33)	0,010
Enfermedad renal crónica - % (no.)	16,2% (27)	15,2% (30)	0,806
Hemodiálisis - % (no.)	7,2% (12)	2,5% (5)	0,036
ARM - % (no.)	10,2% (17)	4,1% (8)	0,021
Cultivo polimicrobiano - % (no.)	3% (5)	8,1% (16)	0,037

Aislados - % (no.)			
<i>Escherichia coli</i>	65,3% (109)	54,3% (107)	
<i>Klebsiella</i> spp	21% (35)	33% (65)	
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	3% (5)	2,5% (5)	
<i>Proteus</i> spp	6% (10)	5,1% (10)	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1,2% (2)	1% (2)	
<i>Serratia</i> spp	0,6% (1)	1% (2)	
<i>Salmonella</i> spp	1,2% (2)	1% (2)	
<i>Citrobacter</i> spp	0,6% (1)	1,5% (3)	
Otros	1,2% (2)	1,5% (3)	
BLEE - % (no.)	41,3% (69)	26,4% (52)	0,003
EPC - % (no.)			
KPC	4,2% (7)	2,5% (5)	0,126
MBL	0% (0)	2% (4)	
OXA	0% (0)	0% (0)	
Foco - % (no.)			
ITU	62,3% (104)	58,4% (115)	
Biliar	11,4% (19)	13,2% (26)	
Abdominal	9,6% (16)	12,7% (25)	
IAC	7,2% (12)	5,1% (10)	
Pulmonar	0,6% (1)	2% (4)	
PyTB	0,6% (1)	0% (0)	
Primaria	5,4% (9)	8,6% (17)	
Otro	3% (5)	0% (0)	
Duración Tto. en días - mediana (IIQ)	14 (14-14)	7 (7-10)	< 0,001
Origen: comunidad vs intrahospitalario - % (no.)	72,5% (121)	78,2% (154)	0,206
Comunidad	27,5% (46)	21,8% (43)	0,411
ACS	43,7% (73)	45,2% (89)	
Intrahospitalaria	28,7% (48)	33% (65)	
Sepsis - % (no.)	18% (30)	25,9% (51)	0,070
Tto. empírico adecuado - % (no.)	84,4% (141)	84,3% (166)	0,965
Empírico - % (no.)			
AMS	6% (10)	8,1% (16)	
Ciprofloxacina	5,4% (9)	5,6% (11)	
Ceftriaxona	22,8% (38)	16,8% (33)	
Ceftazidima	0% (0)	1,5% (3)	
Piperacilina/tazobactam	17,4% (29)	29,4% (58)	
Meropenem	37,1% (62)	28,9% (57)	
Colistin	0% (0)	0,5% (1)	
Meropenem+colistin	6,6% (11)	5,1% (10)	
CAZ/AVI	0,6% (1)	1% (2)	
CAZ/AVI+aztreonam	0% (0)	0,5% (1)	
Otro	4,2% (7)	2,5% (5)	
Ajuste antimicrobiano - % (no.)	48,5% (81)	72,1% (142)	< 0,001
Días al ajuste - mediana (IIQ)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,5326
Definitivo - % (no.)	0% (0)	3% (6)	
Ampicilina	1,2% (2)	9,6% (19)	
AMS	0,6% (1)	2,5% (5)	
Cefazolina	29,9% (50)	47,2% (93)	
Ciprofloxacina	2,4% (4)	1% (2)	
STX	22,2% (37)	11,7% (23)	
Ceftriaxona	0,6% (1)	0,5% (1)	
Ceftazidima/cefepime	0% (0)	1,5% (3)	
Piperacilina/tazobactam	34,1% (57)	18,8% (37)	
Carbapenémicos	1,8% (3)	0% (0)	
Colistin	2,4% (4)	0,5% (1)	
Amikacina	1,8% (3)	1% (2)	
CAZ/AVI	0% (0)	0,5% (1)	
CAZ/AVI+aztreonam Otro	3% (5)	2% (4)	
Duración IV - mediana (IIQ)	13 (4-14)	7 (4-7)	<0,001
Switch a VO - % (no.)	25,3% (45)	44,8% (90)	<0,001
Días al switch oral - mediana (IIQ)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,4179

Abreviaturas: \*IIQ (intervalo intercuartílico). no (número). EPC (enterobacteria productora de carbapenemasa). ARM (asistencia respiratoria mecánica); ITU (infección del tracto urinario); Tto (tratamiento); BLEE (betalactamasa de espectro extendido). MBL (metalobetalactamasa). KPC (*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa). PyTB (piel y tejidos blandos). IAC (Infección asociada a catéter venoso central). ACS (asociado a cuidados de la salud). AMS (ampicilina/ sulbactam). CAZ/AVI (ceftazidima/ avibactam); STX (cotrimoxazol). IV (intravenoso). VO (vía oral). La asociación de variables cualitativas se realizó mediante el test de  $\chi^2$ , la de cuantitativas, con Mann-Whitney.

**Tabla 2. Aislados microbiológicos, mecanismo de resistencia y sensibilidad antimicrobiana global y de ambas cohortes de pacientes adultos mayores de 18 años con bacteriemias no complicadas por BGN, internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires**

	BLEE (+)	Carbapenemasa (+)	Ampicilina	Ampicilina-sulbactam	Cefalotina	Cefalotina intermedia	Ciprofloxacina	Ciprofloxacina intermedia	Trimetoprima-sulfametoxazol	TMS no evaluado	Ceftriaxona	ceftazidima	Cefepime	Piperacilina-tazobactam	Carbapenem	Gentamicina	Amikacina	Colistin Sensible estudiado	Colistin no evaluado
<b>Global</b>																			
<i>Escherichia coli</i> (216)	34,7%	0,5%	38%	36,1%	34,7%	37%	44,9%	25,5%	15,7%	49,5%	65,3%	63,9%	64,4%	65,7%	97,7%	30,6%	82,3%	56,9%	18,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (100)	41%	19%	R	23%	21%	30%	33%	28%	14%	65%	55%	57%	49%	58%	84%	33%	72%	43%	22%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (10)	100%	0%	R	20%	R	0%	0%	0%	20%	50%	50%	40%	60%	30%	100%	40%	60%	60%	20%
<i>Proteus mirabilis</i> (18)	17%	0%	28%	38,9%	50%	22,2%	27,8%	27,8%	22,2%	44,4%	66,7%	66,7%	66,7%	72,2%	100%	27,8%	66,7%	R	R
<i>Klebsiella aerogenes</i> (4)	25%	0%	R	R	25%	50%	25%	25%	0%	50%	50%	50%	50%	50%	100%	0%	50%	100%	0%
<i>Serratia marcescens</i> (3)	0%	0%	R	R	R	0%	0%	0%	0%	66,7%	66,7%	66,7%	33,3%	33,3%	100%	66,7%	100%	66,7%	33,3%
<i>Salmonella</i> sp (4)	25%	0%	50%	25%	0%	0%	0%	0%	25%	50%	75%	75%	75%	75%	100%	50%	50%	25%	25%
<i>Citrobacter freundii</i> (4)	0%	0%	R	R	R	0%	0%	0%	0%	75%	50%	50%	50%	50%	100%	0%	100%	100%	0%
Otros (5)	20%	0%	20%	0%	0%	40%	0%	0%	20%	60%	80%	80%	80%	60%	100%	40%	80%	60%	20%
<b>2017</b>																			
<i>Escherichia coli</i> (109)	40%	1%	40%	41,3%	47,7%	33,9%	55%	26,6%	31,2%	0%	75,2%	74,3%	75,2%	82,6%	99,1%	24,8%	44%	58,7%	9,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (35)	63%	17,1%	R	37,1%	31,5%	20%	34,3%	45,7%	40%	0%	51,4%	48,6%	51,4%	65,7%	85,7%	28,6%	51,4%	37,1%	14,3%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (5)	0%	0%	R	R	R	R	100%	0%	40%	0%	60%	40%	80%	60%	100%	40%	20%	60%	0%
<i>Proteus mirabilis</i> (10)	30%	0%	30%	40%	70%	10%	60%	30%	40%	0%	70%	70%	80%	9%	100%	30%	50%	R	R
<i>Klebsiella aerogenes</i> (2)	50%	0%	R	R	R	50%	50%	50%	0%	0%	50%	50%	100%	100%	100%	0%	0%	100%	0%
<i>Serratia marcescens</i> (1)	0%	0%	R	R	R	R	100%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
<i>Salmonella</i> sp (2)	50%	0%	50%	50%	0%	0%	100%	0%	50%	0%	100%	100%	100%	50%	100%	50%	100%	50%	0%
<i>Citrobacter freundii</i> (1)	0%	0%	R	R	R	R	100%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	100%	100%	0%	100%	100%	0%
Otros (2)	50%	0%	50%	0%	0%	0%	100%	0%	50%	0%	100%	100%	100%	100%	100%	50%	50%	50%	0%
<b>2022</b>																			
<i>Escherichia coli</i> (107)	28%	0%	36%	30,8%	21,5%	40,2%	34,6%	24,3%	0%	100%	55,1%	53,3%	53,3%	73%	96,3%	36,4%	99,1%	55,1%	27,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (100)	29%	20%	R	15,4%	15,4%	35,4%	32,3%	18,5%	0%	100%	56,9%	53,8%	47,7%	63,1%	83,1%	35,4%	83,1%	46,2%	26,2%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (10)	0%	0%	R	R	R	0%	60%	0%	0%	100%	40%	40%	40%	20%	100%	40%	100%	60%	40%
<i>Proteus mirabilis</i> (8)	0%	0%	25%	37,5%	25%	37,5%	50%	25%	0%	100%	62,5%	62,5%	50%	87,5%	100%	25%	87,5%	R	R
<i>Klebsiella aerogenes</i> (4)	0%	0%	R	R	R	R	50%	0%	0%	100%	50%	50%	0%	50%	100%	0%	100%	100%	0%
<i>Serratia marcescens</i> (2)	0%	0%	R	R	R	R	50%	0%	0%	100%	50%	50%	0%	50%	100%	50%	100%	50%	50%
<i>Salmonella</i> sp (2)	0%	0%	50%	0%	0%	0%	50%	0%	0%	100%	50%	50%	50%	50%	100%	50%	0%	0%	50%
<i>Citrobacter freundii</i> (3)	0%	0%	R	R	R	R	66,7%	0%	0%	100%	33,3%	33,3%	33,3%	66,7%	100%	0%	100%	100%	0%
Otros (3)	0%	0%	0%	0%	0%	66,67%	100%	0%	0%	100%	66,7%	66,7%	66,7%	66,7%	100%	33,3%	100%	66,7%	33,3%

Otros: 2 *Pantoea agglomerans* y 3 *Citrobacter koseri*.   > 80%   61-80%   ≤60%

**Tabla 3. Comparación de la recaída a los 30 días, la mortalidad por cualquier causa y durante la hospitalización, en ambas cohortes (tratamiento antimicrobiano acortado vs tratamiento prolongado) de pacientes adultos mayores de 18 años con bacteriemias no complicadas por BGN, internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires**

Resultado	Cohorte prolongado (167)	Cohorte acortado (197)	Análisis univariado OR (IC 95%; p)	Análisis multivariado OR (IC 95%; p)
Mortalidad a 30 días	12% (20)	12,7% (25)	1,07 (IC 95% 0,57-2,09; p = 0,837)	1,18 (IC 95% 0,56-2,5; p = 0,655) *1
Mortalidad intrahospitalaria	11,4% (19)	12,2% (24)	1,08 (IC 95% 0,57-2,05; p = 0,812)	1,18 (IC 95% 0,54-2,6; p = 0,673) *1
Recaída a 30 días	4,8% (8)	7,6% (15)	1,64 (IC 95% 0,68-3,97; p = 0,274)	1,39 (IC 95% 0,56-3,47; p = 0,481) *2

\*1 Ajustado por ARM, hemodiálisis, inmunosupresión, edad > 65 años, empírico adecuado, sepsis y diabetes mellitus. \*2 Ajustado por foco de la infección, inmunosupresión, presencia de BLEE y carbapenemasa.

No hubo diferencias en el tratamiento empírico adecuado (84,4 vs. 84,3%), pero el ajuste antimicrobiano fue más frecuente en el grupo acortado (72,1 vs. 48,5%,  $p < 0,001$ ), con una mediana de dos días para el ajuste en ambos grupos.

La tasa de recaída a 30 días fue de 4,8% en el tratamiento prolongado y 7,6% en el acortado. Aunque hubo un aumento absoluto, el análisis univariado (RR 1,64; IC 95%: 0,68-3,97;  $p = 0,274$ ) y el multivariado ajustado por variables como foco de la infección, inmunosupresión, producción de BLEE y carbapenemasas (RR 1,39; IC 95%: 0,56-3,47;  $p = 0,481$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas, sugiriendo que la duración del tratamiento no impactó en la tasa de recaída (Tabla 3).

La mortalidad a 30 días fue de 12% en el tratamiento prolongado y 12,7% en el acortado. El análisis univariado (RR 1,07; IC 95%: 0,57-2,09;  $p = 0,837$ ) y el multivariado ajustado por factores relevantes como asistencia respiratoria mecánica (ARM), hemodiálisis, inmunosupresión, edad avanzada, tratamiento empírico adecuado, sepsis y diabetes mellitus (RR 1,18; IC 95%: 0,56-2,50;  $p = 0,655$ ) mostraron que no hubo una asociación estadísticamente significativa entre el periodo y la mortalidad a 30 días. (Tabla 3).

En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, fue similar en ambas cohortes: 11,4% en el tratamiento prolongado y 12,2% en el acortado. El análisis univariado mostró un RR de 1,08 (IC 95%: 0,57-2,05;  $p = 0,812$ ), sin diferencias significativas entre ambos grupos. Tras el ajuste multivariado por las mismas variables utilizadas para la mortalidad a 30 días, el RR fue de 1,18 (IC 95%: 0,54-2,60;  $p = 0,673$ ), lo que reafirma la falta de una diferencia significativa en la mortalidad intrahospitalaria entre las dos cohortes (Tabla 3).

El análisis de factores asociados a la mortalidad en bacteriemias no complicadas por BGN identificó una fuerte asociación con la necesidad de ARM (OR 12,65;  $p < 0,001$ ), la presencia de sepsis (OR 3,78;  $p < 0,001$ ) y la

**Tabla 4. Factores de riesgo asociados a mortalidad**

Factor de riesgo	OR Mortalidad 30 días - (IC 95% ; p)
Sexo masculino	1,09 (0,58 - 2,04; 0,787)
> 65 años	1,65 (0,76 - 3,55; 0,204)
Diabetes mellitus	0,85 (0,32 - 2,27; 0,742)
ERC	1,41 (0,64 - 3,11; 0,394)
Hemodiálisis	2,3 (0,71 - 7,38; 0,163)
ARM	12,65 (5,29 - 30,24; < 0,001)
Sepsis	3,78 (1,97 - 7,23; < 0,001)
BLEE	1,12 (0,58 - 2,16; 0,725)
Carbapenemasa	2,7 (1,2 - 6,08; 0,017)
Switch a vía oral	0,93 (0,48 - 1,78; 0,820)
Empírico adecuado	0,84 (0,37 - 1,91; 0,676)
Intrahospitalario	3,72 (1,29 - 10,71; 0,015)

Abreviaturas: ERC: enfermedad renal crónica; ARM: asistencia respiratoria mecánica, BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido.

infección por enterobacteria productora de carbapenemasa (EPC) (OR 2,7;  $p = 0,017$ ). Además, la infección intrahospitalaria se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte (OR 3,72;  $p = 0,015$ ). Los factores asociados a mortalidad, se resumen en la Tabla 4.

## Discusión

Este estudio observacional retrospectivo evaluó la recaída y mortalidad a 30 días en pacientes con bacteriemia no complicada por BGN tratados en dos periodos en los años 2017 y 2022. A pesar de la diferencia en la duración del tratamiento antimicrobiano, el régimen acortado de siete días mostró no inferioridad frente al de 14 días en términos de mortalidad y recaída.

La tasa de recaída fue mayor en el grupo de siete días (7,6 vs. 4,8%), pero sin significancia estadística, respaldando la seguridad del tratamiento acortado en pacientes seleccionados con infecciones no complicadas.

El análisis de la mortalidad a 30 días fue similar en ambos grupos (12 vs. 12,7%), sin diferencias significativas tras el análisis univariado y el ajuste multivariado.

Al evaluar los factores asociados a mortalidad, los principales predictores fueron la necesidad de ARM (OR 12,65) y la sepsis (OR 3,78). Estos resultados van en línea con estudios previos, como *Surviving Sepsis Campaign*, que ha documentado el impacto negativo de la sepsis y el soporte ventilatorio en la supervivencia.

Además, la presencia de carbapenemasas (OR 2,7) aumentó el riesgo de muerte, resaltando la importancia de una adecuada identificación de patógenos multirresistentes y un tratamiento empírico adecuado.

Otro hallazgo interesante fue la mayor proporción de pacientes > 65 años en la cohorte de tratamiento prolongado (78,2 vs. 64,7%), pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre grupos, lo que sugiere que factores como cambios en la epidemiología, resistencia antimicrobiana y tratamientos efectivos pueden influir más que la edad en la mortalidad.

Aunque la reducción de EPC tipo KPC no alcanzó significación estadística ( $p = 0,126$ ), un mayor tamaño de muestra o un seguimiento a largo plazo podrían ser necesarios para confirmar esta tendencia.

En cuanto al tratamiento empírico, no se observaron diferencias en la proporción entre ambos periodos (84,4 vs. 84,3%), reflejando estabilidad en la elección de antimicrobianos según la epidemiología local y guías institucionales. En el año 2022 se observó un mayor ajuste antimicrobiano, lo que sugiere una mejor adecuación a la sensibilidad del microorganismo y un uso más racional de antimicrobianos. Esto podría atribuirse a una mayor adherencia a las guías clínicas, la implementación de programas de optimización y la disponibilidad de métodos diagnósticos rápidos.

El aumento en el uso de ciprofloxacina y la disminución de carbapenémicos y ceftriaxona en 2022 se relacionan con la menor prevalencia de BGN resistentes y un mayor uso de tratamientos dirigidos. Además, el enfoque en el cambio a terapia oral, favorecido por las características farmacocinéticas de ciprofloxacina, explica su mayor uso en el año 2022 en comparación con 2017<sup>14</sup>.

En pacientes inmunocomprometidos, la duración de la antibioterapia debe determinarse considerando el grado de inmunosupresión, la cobertura antimicrobiana

y la respuesta clínica. Este estudio no mostró diferencias significativas en la tasa de recaída ni en la mortalidad dentro de esta población.

Por otro lado, el *switch* temprano de antimicrobianos IV a VO fue más frecuente en 2022 (44,8 vs. 25,3%), con una mediana de dos días en ambos grupos. Esto sugiere una mayor adherencia en 2022 a las recomendaciones actuales de optimización del uso de antimicrobianos y terapia secuencial sin comprometer la seguridad del paciente<sup>15</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Al ser unicéntrico y con un tamaño muestral menor que otros estudios, puede limitar la generalización de los hallazgos, aunque permitió homogeneizar el manejo clínico. Otra limitación importante fue la falta de reporte de sensibilidad a cotrimoxazol en 2017 por ausencia de discos para evaluar su sensibilidad frente a las diferentes enterobacterias aisladas. Además, no se midieron eventos adversos como infecciones por *Clostridioides difficile* y emergencia de multirresistencia. Aunque aporta datos valiosos sobre la antibioterapia acortada en bacteriemias no complicadas por BGN, su diseño retrospectivo y factores no evaluados pueden afectar su aplicabilidad en otros contextos clínicos.

## Conclusiones

Los resultados del estudio sugieren que el tratamiento antimicrobiano acortado no aumentó la tasa de recaída ni la mortalidad a 30 días en bacteriemias no complicadas por BGN. Además, reflejan una tendencia hacia un manejo más racional y personalizado, con menor duración del tratamiento y mayor uso de terapias dirigidas, alineado con recomendaciones actuales. También se observó una mayor implementación del cambio de terapia IV a oral, sin impacto adverso significativo, respaldando su beneficio en la reducción del uso prolongado de antimicrobianos por vía IV.

La necesidad de ARM, la presencia de sepsis y las infecciones por cepas productoras de carbapenemasas fueron los principales factores de riesgo de mortalidad, resaltando la importancia de un manejo agresivo en estos pacientes. A diferencia de otros estudios, este trabajo analiza la experiencia real en un entorno unicéntrico con una población de mayor edad y comorbilidades. Los resultados sugieren que la antibioterapia acortada es viable y segura, sin aumentar la mortalidad ni la recaída, incluso en un entorno de alta prevalencia de resistencia antimicrobiana.

## Referencias bibliográficas

1. Clinical Infectious Diseases, ciad428, comments on the AMR Guidance by emailing, >PracticeG. IDSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. [cited 18 Apr 2024]. Available: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>
2. Website. Available: J P. The reduction in duration of antibiotic therapy as a key element of antibiotic stewardship programs. *J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;01(01). doi:10.4172/2472-1212.1000103
3. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019; 69: 1091-8. doi: 10.1093/cid/ciy1054.
4. Li X, Liu C, Mao Z, Li Q, Qi S, Zhou F. Short-course versus long-course antibiotic treatment in patients with uncomplicated gram-negative bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46: 173-80. doi: 10.1111/jcpt.13277
5. von Dach E, Albrich WC, Brunel A-S, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated Gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323: 2160-9. doi: 10.1001/jama.2020.6348.
6. Daneman N, Rishu A, Pinto R, Rogers BA, Shehabi Y, Parke R, et al. BALANCE Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada Clinical Research Network, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, and the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network, Daneman N, Rishu A, Pinto R, Rogers BA, Shehabi Y, et al. Antibiotic treatment for 7 versus 14 days in patients with bloodstream infections. *N Engl J Med*. 2024. doi:10.1056/NEJMoa2404991
7. Lee Y-L, Ko W-C, Hsueh P-R. Geographic patterns of global isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and the activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against these isolates: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2020. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60: 106679. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106679>
8. Herrera F, Torres D, Laborde A, Jordán R, Tula L, Mañez N, et al. Seven-day antibiotic therapy for *Enterobacteriales* bacteremia in high-risk neutropenic patients: toward a new paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43: 1741-51. doi: 10.1007/s10096-024-04885-w.
9. Website. Available: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/collect/instit/index/assoc/D1828.dir/intr-memoria-hiba-2022.pdf>
10. Comunità - Hospital Italiano. [cited 8 May 2025]. Available: <https://intranet.hospitalitaliano.org.ar/infectologia>
11. El Gobierno Nacional decretó el aislamiento social preventivo y obligatorio. In: Argentina.gov.ar [Internet]. 20 Mar 2020 [cited 14 Apr 2025]. Available: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-gobierno-nacional-decreto-el-aislamiento-social-preventivo-y-obligatorio>
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43: 304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Cooper Smith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49: Nov;47(11):1181-247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
14. Scully BE, Neu HC. Oral ciprofloxacin therapy of infection caused by multiply resistant bacteria other than *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 1986;18 Suppl D: 179-85. doi: 10.1093/jac/18.supplement\_d.179.
15. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Amoah J, et al. Association of 30-day mortality with oral step-down vs continued intravenous therapy in patients hospitalized with *Enterobacteriaceae* bacteremia. *JAMA Intern Med*. 2019;179: 316-23. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.6226.