



Diciembre 2022

Grupo de Trabajo de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria

Revisora

Eneritz Velasco-Arnaiz – Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, Barcelona).

Referencia del artículo

Turjeman A, von Dach E, Molina J, Franceschini E, Koppel F, Yelin D, et al. **Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia-Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis.** EClinicalMedicine. 2022 Dec 1;55:101750. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101750.

Pregunta y tipo de estudio

En la **bacteriemia por gramnegativos** en población adulta ¿el tratamiento **antibiótico de corta duración (≤7 días)** asocia peores resultados que el tratamiento antibiótico de duración prolongada (>7 días)?

Los autores respondieron a la pregunta mediante un metanálisis de datos de participantes individuales **adultos** (≥18 años) en el que incluyeron **3 ensayos clínicos randomizados realizados hasta Mayo de 2022.**

El *outcome* primario fue la **mortalidad por cualquier causa a los 90 días.**

Los *outcomes* secundarios fueron la mortalidad a los 30 días, la recaída de la bacteriemia, la duración de la estancia hospitalaria, la tasa de reingreso, las complicaciones infecciosas locales o a distancia, eventos adversos y aparición de resistencias.

Resumen

Se incluyeron **1182 pacientes** adultos de 3 ensayos (Yahav et al¹. n=604; von Dach et al². n=334); Molina et al³. n=248) en los que la población objetivo eran pacientes hospitalizados con bacteriemia por gramnegativos de origen comunitario o nosocomial, de cualquier foco que no fuera tributario de tratamiento prolongado (por ej. endocarditis, infecciones de SNC,

abscesos intrabdominales, infecciones con focos no controlados etc), con sensibilidad *in vitro* al tratamiento antibiótico oral o parenteral que recibían.

El foco de infección más frecuente era **urinario** (55-68% de casos) y el 95% de aislamientos **Enterobacteriales**.

Se evaluaron **592** pacientes en el grupo de tratamiento corto (**7 días**) y **590** pacientes en el grupo de tratamiento prolongado (**14 días**).

En los *outcomes* de **mortalidad no se demostró diferencia significativa** entre ambos grupos (90 días: 10,1% (7 días) vs 9,5% (14 días) [OR 1,08, 95% IC 0,73-1,58]; 30 días 4,4% (7 días) vs 4,1% (14 días) [OR 1,08, IC 95 % 0,62–1,91]).

1040 pacientes (88%) fueron incluidos en el análisis por protocolo. **No se demostraron diferencias significativas en el outcome primario** [OR 1,26, IC 95% 0,81–1,95], **en los outcomes secundarios, ni en otros outcomes individuales reportados por cada ensayo**, por ej. reinicio de antibióticos dirigidos hasta 90 días tras la inclusión en el estudio o ausencia de curación clínica. La aparición de resistencia al antibiótico administrado a los 90 días (reportada en 2 de los ensayos) fue similar (6% en el brazo de tratamiento corto vs 5% en el brazo de tratamiento largo [OR 1,23, IC 95% 0,74–2.04]). Uno de los ensayos describió también la ausencia de diferencias en la tasa de infecciones nuevas entre ambos brazos de tratamiento y el significativamente menor tiempo para el retorno a la capacidad funcional basal en el brazo de tratamiento corto.

Los autores analizaron una serie de **subgrupos** para los cuales los ensayos individuales carecerían de la suficiente potencia. En el análisis según sexo, foco de infección (urinario vs no urinario), presencia o no de hipotensión en la presentación inicial, según presencia o no de inmunodepresión (excluidos pacientes con infección por VIH y recuento de CD4 \leq 500/uL o con recuento de neutrófilos \leq 500/uL las 48 horas previas a la aleatorización) y según edad (\geq 65 años vs $<$ 65 años) no se observaron diferencias significativas entre las pautas cortas y largas en la mortalidad a los 90 y a los 30 días, ni en la tasa de recaída de la bacteriemia y de reingresos a los 30 días.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Los autores de la presente revisión sistemática y metanálisis hallaron que, en el tratamiento de la bacteriemia no complicada por enterobacteriales gramnegativos, **las pautas antibióticas de 14 días NO proporcionan mejores resultados que pautas de 7 días** en términos de mortalidad, recaída, complicaciones de la infección, desarrollo de resistencias y eventos adversos, independientemente del sexo, del foco de infección, de la presencia de inmunosupresión o de inestabilidad hemodinámica inicial, y de la edad.

El artículo **suma evidencia a favor de acortar pautas antibióticas** en una infección grave y que ha motivado y motiva la utilización de tratamientos prolongados. En Pediatría, tradicionalmente la bacteriemia no complicada por gramnegativos se ha tratado con pautas antibióticas parenterales de 14 días. Aunque el artículo escogido excluye la población pediátrica, la evidencia en adultos habitualmente precede a la pediátrica; los factores de riesgo de la bacteriemia por gramnegativos no tendrían que ser diferentes en niños y adultos;

y los niños, a menudo, presentan menos comorbilidades de base, por lo que la aproximación terapéutica a estas infecciones no necesariamente tendría que ser diferente.

Las pautas prolongadas de antibiótico parenteral condicionan estancias hospitalarias más largas; mayor riesgo de eventos adversos asociados a los fármacos; desarrollo de resistencias; infecciones por *C. difficile*; mayor riesgo de candidemia; y la necesidad de disponer de un acceso vascular adecuado, con frecuencia no fácil de garantizar en pacientes neonatales y pediátricos y con el consiguiente riesgo de eventos adversos (infecciones, trombosis) asociados a los catéteres vasculares.

La revisión prácticamente no incluye casos de infecciones por gramnegativos fermentadores y por lo tanto los resultados son **aplicables a infecciones por Enterobacteriales**.

Se excluyen, como es habitual en los estudios realizados en torno a este tema, los pacientes en los que **no se ha realizado un adecuado control del foco** (por ej. retirada de dispositivo infectado, drenaje de colecciones, resolución de obstrucción urinaria), por lo que a la hora de optar por una duración corta y también al valorar la secuenciación a vía oral, se debería tener en consideración este aspecto.

Los resultados presentados están en línea con la **experiencia pediátrica** reportada ya en 2019 por Same et al⁴, del Hospital John Hopkins (Baltimore, USA), en una publicación en la que describen que la pauta antibiótica estándar en la mayoría de niños hospitalizados en su centro con bacteriemia no complicada por gramnegativos (excluidas endocarditis, infecciones endovasculares y osteoarticular) es de **7 días** (no desde la resolución de la bacteriemia o desde el control del foco, sino totales).

En la revisión de Turkemann et al, la vía de administración no se considera una variable a analizar, y se incluyen tanto tratamientos orales como parenterales, probablemente reflejo de la práctica habitual en población adulta. En la bacteriemia por gramnegativos el inicio precoz de un tratamiento antibiótico intravenoso adecuado es crucial, y se debe mantener mientras exista inestabilidad hemodinámica, pero la secuenciación a vía oral ha demostrado ser segura en pacientes adultos con buena evolución de la infección, con reducción de las estancias hospitalarias y sin aumento de las tasas de mortalidad a los 30 días.^{5,6}

Same et al⁴ también describen su experiencia en niños en este sentido. En la bacteriemia no complicada por gramnegativos, **tras una fase parenteral inicial, una vez se cumplen una serie de criterios** (bacteriemia no prolongada más de 48 horas, ausencia de enfermedad metastásica, resolución de la bacteriemia, estabilidad clínica [ausencia de fiebre, normotensión, recuperación de estado neurológico y respiratorio basal], buena tolerancia y absorción enteral y disponibilidad de un fármaco adecuado según antibiograma con buena biodisponibilidad) **secuencian el tratamiento antibiótico a vía oral**. Como fármacos orales proponen ciprofloxacino, levofloxacino y cotrimoxazol y el uso de betalactámicos, a dosis máximas, lo limitan a la bacteriemia de foco urinario. No excluyen la población neonatal, si bien es poco habitual que se cumplan los criterios de secuenciación descritos.

Son necesarios estudios que confirmen la duración óptima de la antibioterapia en infecciones por gramnegativos (Enterobacteriales y no fermentadores) y la seguridad de la secuenciación a vía oral también en población pediátrica, incluidos los neonatos, pacientes pediátricos críticos e inmunodeprimidos.

Asimismo, resulta de interés explorar la posible utilidad de biomarcadores a la hora de definir la duración de la antibioterapia, de forma similar a uno de los ensayos incluidos en el artículo

revisado², en el que se incluía una rama de interrupción del tratamiento guiada por PCR (descenso del 75% desde el pico, mediana a los 7 días, [IQR 6-10]), sin diferencias en los *outcomes* respecto al brazo de 14 días.

Referencias

1. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven versus 14 Days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1091–1098.
2. von Dach E, Albrich WC, Brunel A-S, 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;323:2160–2169.
3. Molina J, Montero-Mateos E, Praena-Segovia J, et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:550–557.
4. Same RG, Hsu A, Tamma PD. Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections in Children: Translating Evidence From Adults Into Pediatric Practice. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Nov 6;8(5):485-488. doi: 10.1093/jpids/piz051.
5. Rieger KL, Bosso JA, MacVane SH, et al. Intravenous-only or intravenous transitioned to oral antimicrobials for Enterobacteriaceae-associated bacteremic urinary tract infection. *Pharmacotherapy* 2017; 37:1479–83.
6. Tamma PD, Conley AT, Cosgrove SE, 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 Mar 1;179(3):316-323.