



Short Antibiotic Treatment for Uncomplicated Gram-Negative Bacilli Bacteremia: Real-World Experience in a Single Center



Cabezas Marquez KV, Huaier Arriazu EF, Argüello F, Mañez N, Indo MF, Visus M, Sanchez M, Nemirovsky C
Affiliations: Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina)

Journal mayo 2025

Sección infectología

Vacío del conocimiento

Shortened antibiotic treatment has become the standard of care for uncomplicated bloodstream infections caused by Gram-negative bacilli (GNB). Recent studies have demonstrated comparable efficacy and safety between short-course and prolonged antibiotic therapies in this patient subgroup. Since 2019, this strategy has played a pivotal role in our institution. This study aimed to evaluate the real-world effectiveness of shortened antibiotic courses for uncomplicated GNB bloodstream infections in hospitalized adults at a single center.

¿En la vida real la recaída y la mortalidad de eventos de bacteriemias por BGN no complicadas es diferente al recibir tratamiento antibiótico acortado (7 días) vs tratamiento prolongado (14 días)?

F factibilidad

I interesante

N novedosa

E ética

R relevante

P plausibilidad biológica

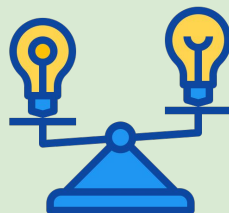
P



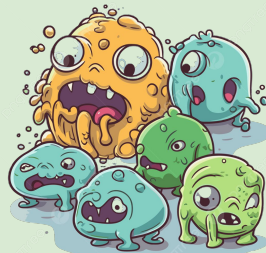
I



C



O



P



> de 18 años con eventos de bacteriemias no complicadas por BGN

Criterios de inclusión

- Paciente de 18 años o más.
- Bacteriemia por enterobacterias en el primer hemocultivo.
- Haber recibido tratamiento antibiótico empírico efectivo dentro de las 72 horas de la toma de los hemocultivos

Criterios de exclusión

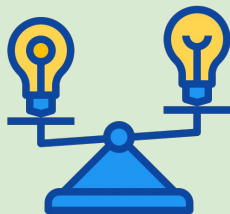
- Bacteriemias complicada
- Datos de seguimiento incompletos.
- Pacientes que no completaron por lo menos 7 días de tratamiento antibiótico.
- Adecuación terapéutica y suspensión de antibioticoterapia.
- Uso de antibiótico concomitante para otro foco los primeros 4 días desde el diagnóstico de la bacteriemia, con actividad para BGN (excepto profilaxis para *Pneumocystis* con TMS).
- Embarazo o lactancia.

I

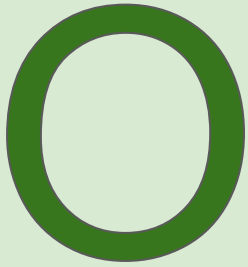


Tratamiento acortado a 7 días para bacteriemias no complicadas por bacilos gram negativos

C



Tratamiento convencional de 14 días para bacteriemias no complicadas por bacilos gram negativos



- Recaída, definida como nueva bacteriemia (por el mismo germen) en los 30 días.
- Muerte por cualquier causa dentro de los 30 días.
- Muerte intrahospitalaria.

Identificación y el perfil de resistencia de las bacteriemias por BGN.

Evaluar los factores asociados a mortalidad.

Diseño

Cohorte retrospectiva

Dos periodos entre enero a junio de 2017 y enero a junio de 2022

Exposición



Son adecuados el RR y la OR.

Enfermedad



¿Qué es un error en investigación?

¿Qué tipo de errores conoces?

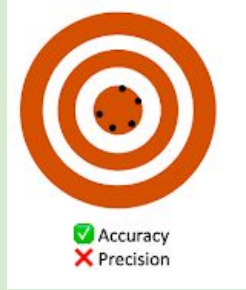
¿Encontraron algún error en el trabajo?

ERROR

ALEATORIO

Error que ocurre debido al azar.

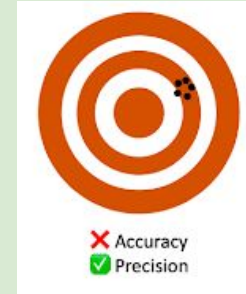
Disminuyen la precisión de los resultados



SISTEMÁTICO

Errores en la diferentes etapas de planificación y ejecución de una investigación

Afectan la validez y la rigurosidad de la misma



Error aleatorio

Ocurre debido al azar.

Disminuyen la precisión de los resultados

Observaciones desviadas del verdadero valor en cualquier sentido

Factores asociados

- Variabilidad individual e interindividual
- Tamaño muestral
- Magnitud de las diferencias

La estimación del error aleatorio se realiza mediante dos procedimientos: las pruebas de contraste de hipótesis (valor p) y los intervalos de confianza.

¿Qué es la hipótesis?

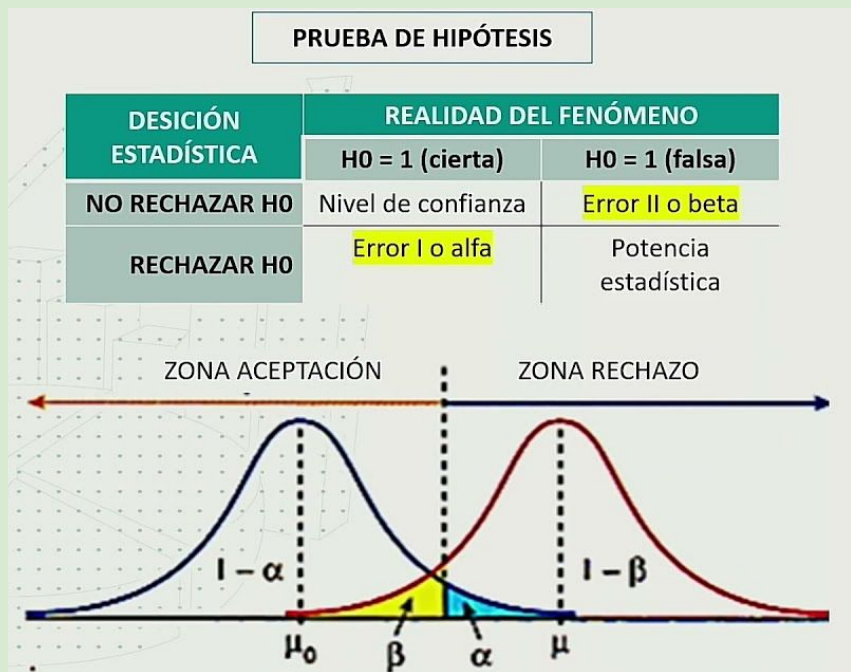
realidad

Es una afirmación que pretende constatar con la

¿Qué es asociación?

B. Tiene una direccionalidad

Conociendo el valor de A, podría conocer el comportamiento de



Estimación del tamaño muestral

Correspondiente al nivel de confianza (habitualmente 95%)

Proporción esperada

Tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p(1-p)}{d^2}$$

Hemiamplitud del intervalo de confianza definido como de relevancia clínica

- **Valores que necesitamos conocer:**

- Tamaño de efecto
- Varianza de las variables de interés (estudio piloto, metaanálisis)
- Nivel de significación: $P(\text{Error tipo I}) \rightarrow 0.05$ o 5% (máximo)
- Potencia: $1 - P(\text{Error tipo II}) \rightarrow 0.80$ o 80% (mínimo)

		Muestra	
		Rechaza H0	No rechaza H0
Realidad	No hay efecto	Decisión correcta	ERROR I (α)
	Efecto	ERROR II (β)	Decisión correcta ($1 - \beta$)

		“Gold Standard”	
		Enferm SI	Enferm NO
Resultado prueba	+	a	b
	-	c	d

a = verdadero positivo
 d = verdadero negativo
 b = falso positivo
 c = falso negativo


 Sensibilidad
 $(a / a+c)$


 Especificidad
 $(d / b+d)$

Sensibilidad = proporción de personas CON la enfermedad que tienen la prueba +

Especificidad = proporción de personas SIN la enfermedad que tienen la prueba -

Precisión = correctamente diagnosticados = $a+d/a+b+c+d$

Errores sistemáticos o sesgos

Afectan la exactitud y atentan contra la validez interna.

NO se compensa con incrementar el tamaño muestral.

Sesgos

De selección

De información

De confusión

Sesgos de selección

Error sistemático en los procedimientos utilizados para seleccionar a los sujetos del estudio

Diferencias sistemáticas entre las características de los sujetos seleccionados para el estudio y las de los individuos que no se seleccionaron

→ **Sesgo de pérdidas de seguimiento:** sujetos de una de las cohortes en estudio se pierde total o parcialmente y no se puede completar el seguimiento

→ **Sesgo de pertenencia:** entre los sujetos en estudio se presentan subgrupos de individuos que comparten algún atributo en particular, relacionado de forma positiva o negativa con la variable en estudio

→ **Sesgo de no respuesta**

Sesgos de información

Errores que ocurren al medir la exposición o evolución en cada uno de los grupos

- Sesgo de recuerdo
- Sesgo de detección: metodologías diagnósticas diferentes a las inicialmente estipuladas al comienzo del estudio
- Sesgo de procedimientos
- Sesgo por falta de sensibilidad de un instrumento
- Sesgo de adaptación (compliance bias)
- Sesgo del entrevistador
- Sesgo de atención o efecto Hawthorne
- Sesgo de obsequiosidad

Sesgo de confusión o confundidores

Confundidor → Variable que está estadísticamente asociada a la variable predictora y también lo está a la variable resultado o evento.

Encuentra una asociación espúrea o se pierde una asociación verdadera entre una variable exposición y una variable de desenlace como resultado de la presencia factores de confusión

→ Presente en toda investigación que trata de demostrar asociación causal

→ Puede alterar la magnitud y la direccionalidad de las asociaciones

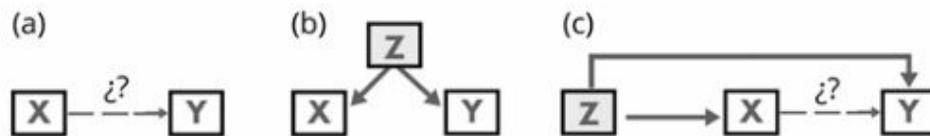


Figura 1.
Representación gráfica del sesgo de confusión

Legenda: Z, variable confusora; X, variable de exposición; Y, variable desenlace



Resultados

Tabla 1 Características basales de pacientes con bacteriemia por BGN en ambas cohortes.

	Cohorte tratamiento prolongado (167)	Cohorte tratamiento corto (197)	valor p
Sexo femenino - % (no.)	58,4% (104)	52,2% (105)	0,084
Edad - mediana (IQR)	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 - % (no.)	7,8% (13)	16,8% (33)	0,010
Enfermedad renal crónica - % (no.)	16,2% (27)	15,2% (30)	0,806
Hemodilisis - % (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
Aislamientos - % (no.)			
Escherichia coli	65,3% (109)	54,3% (107)	
Klebsiella spp	21% (35)	33% (65)	
Enterobacter cloacae	3% (5)	2,5% (5)	
Proteus spp	6% (10)	5,1% (10)	
Klebsiella aerogenes	1,2% (2)	1% (2)	
Serratia spp	0,6% (1)	1% (2)	
Salmonella	1,2% (2)	1% (2)	
Citrobacter 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)	
PyPB	0,6% (1)	0% (0)	
Primaria	5,4% (9)	8,6% (17)	
Otro	3% (5)	0% (0)	
Duración Tto en días - mediana (IQR)	14 (14-14)	7 (7-10)	
Comunidad vs Intrahospitalaria - % (no.)			
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

	Cohorte tratamiento prolongado (167)	Cohorte tratamiento corto (197)	valor p
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 antibiótico - % (no.)	48,5% (81)	72,1% (142)	<0,001
Días al ajuste - mediana (IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)	0,5326
Definitivo - % (no.)			
Ampicilina	0% (0)	3% (6)	
AMS	1,2% (2)	9,6% (19)	
Cefazolina	0,6% (1)	2,5% (5)	
Ciprofloxacina	29,9% (50)	47,2% (93)	
TMS	2,4% (4)	1% (2)	
Ceftriaxona	22,2% (37)	11,7% (23)	
Ceftazidima/cefepime	0,6% (1)	0,5% (1)	
Piperacilina-tazobactam	0% (0)	1,5% (3)	
Carbapenémicos	34,1% (57)	18,8% (37)	
Colistin	0% (0)	0% (0)	
Amikacina	2,4% (4)	0,5% (1)	
CAZ/AVI	1,8% (3)	1% (2)	
CAZ/AVI+Aztreonam	0% (0)	0,5% (1)	
Otro	3% (5)	2% (4)	
Duración EV - mediana (IQR)	13 (4-14)	7 (4-7)	<0,001
Switch a VO - % (no.)	25,3% (45)	44,8% (90)	
Días al switch oral - mediana (IQR)	2 (2-3)	2 (2-3)	
Abreviaturas: *IQR (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), PyPB (piel y partes blandas), IAC (infección asociada a catéter venoso central), ACS (asociado a cuidados de la salud), AMS (ampicilina subcutánea), CAZ/AVI (ceftazidima-avibactam), TMS (trimetoprima-sulfametoxazol), EV (endovenoso), VO (vía oral). La asociación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi2, la de cuantitativas, con Mann-Whitney.			

¿Qué muestra la tabla 1?

→ Presenta datos epidemiológicos, sociales y clínicos de cada grupo de estudio.

→ Generalmente se categoriza en brazos u e incluyen la exposición

Resultados

Tabla 2. Comparación de la recaída a los 30 días y la mortalidad por cualquier causa a los 30 días e intrahospitalaria, en ambas cohortes (tratamiento antibiótico 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.

Outcome	Cohorte prolongado (167)	Cohorte acortado (197)	Análisis univariado OR (IC 95% ; p)	Análisis multivariado OR (IC 95% ; p)
Mortalidad 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 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. * ² Ajustado por foco de la infección, inmunosupresión, BLEE y carbapenemasa.				

¿Qué muestra la tabla 2?

→ Contiene efectos estimados a partir de factores de riesgo secundarios en asociación a la exposición primaria.

→ Muestra asociaciones ajustadas por las múltiples variables incluidas en la tabla 1

Falacia de la tabla 2

→ Muchas veces se establecen asociaciones causales lineales a partir del efecto de covariables (no incluidas como parte de outcomes primarios → no parte de objetivos, no asignadas de forma aleatoria)

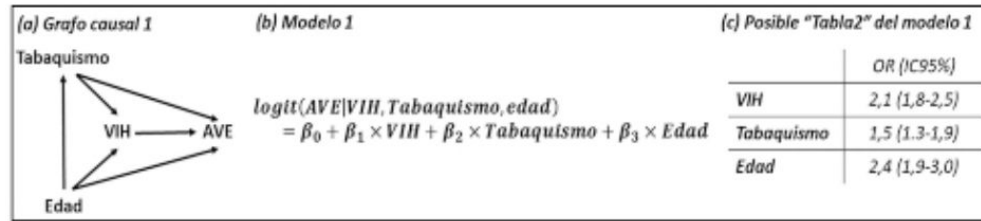


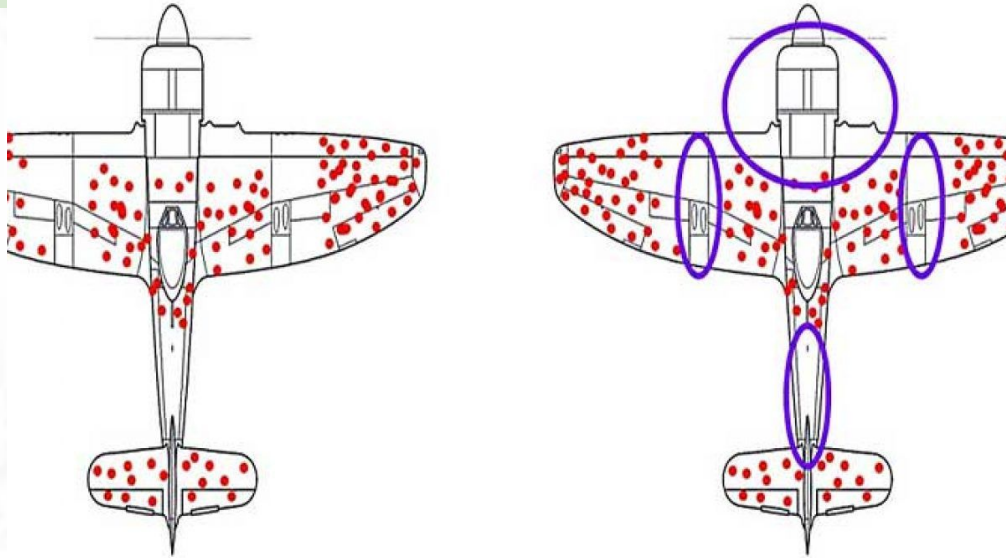
Figura 1. (a) Grafo causal para el efecto de la seroconversión del VIH sobre el riesgo de AVE en 10 años, con factores de confusión según el nivel de tabaquismo y la edad; (b) Modelo logístico para el grafo causal y (c) Posible "Tabla 2" de reporte de resultados del Modelo 1.

→ La covariables sirven para ajustar resultados pero no deben ser interpretadas causalmente porque el diseño no las incluyó ni planificó con ese fin

Discusión

- El tratamiento acortado no es inferior
- Mejoría del perfil de sensibilidad en el tiempo
- Algunas limitaciones:
 - tamaño de la muestra
 - unicéntrico
 - conocimiento previo

Sesgo de inmortalidad o de supervivencia



Gentlemen, you need to put more armour-plate where the holes aren't because that's where the holes were on the airplanes that didn't return - Abraham Wald 1942.

Momentos de los sesgos y estrategias para prevenirlos

Planificación	Utilización de protocolos rigurosos. Definición clara, precisa y concisa de objetivos. Empleo de información relacionada a la investigación obtenida a partir de clínicos, epidemiólogos, estadísticos.
Comienzo	Determinar sesgos de muestreo y evitar los evitables. Previsión de abandonos y minimización de pérdidas de seguimiento. Asignación aleatoria de los grupos en estudio. Enmascaramiento de las mediciones. Utilización de instrumentos de medición válidos y confiables. Entrenamiento de los investigadores.
Desarrollo	Detección de incoherencias en las mediciones.
Finalización	Corrección estadística de los sesgos. Interpretación de resultados en función de los sesgos cometidos.

Momentos de los sesgos y estrategias para prevenirlos

Probabilidad de:	Cohortes	Casos y controles	Corte transversal	Estudios ecológicos
Sesgo de selección	Baja	Alta	Media	No aplica
Sesgo de memoria	Baja	Alta	Alta	No aplica
Sesgo de confusión	Baja	Media	Media	Alta
Pérdidas de seguimiento	Alta	Baja	No aplica	No aplica
Tiempo necesario	Elevada	Media	Media	Baja
Coste	Alta	Media	Media	Baja

Sesgo de publicación

Se puede considerar un tipo de sesgo de selección, que ocurre cuando el investigador piensa que los estudios publicados son todos los realmente realizados. Es sabido, que muchos estudios (en especial Ensayos Clínicos), nunca llegan a ser publicados por diversas razones (no se concluyen, el autor considera que los resultados son irrelevantes, no son aceptados para publicación, etc.). Por otra parte, hay publicación duplicada de algunos estudios. Ambos hechos contribuyen a determinar sobre estimación de efectos respecto de alguna intervención, en especial cuando se trata de realizar una Revisión Sistemática con meta-análisis.

Tabla IV. Métodos para controlar el sesgo de selección.

Fase del Estudio	Método	Descripción	Diseño
Análisis	Asignación aleatoria	Asigna pacientes a grupos de forma que cada paciente tenga las mismas posibilidades de ser incluido en un grupo u otro.	+
	Restricción	Limita el intervalo de características de los pacientes incluidos en el estudio.	+
	Emparejamiento	Selecciona, para cada paciente de un grupo, uno o más pacientes con las mismas características (excepto la estudiada) a fin de crear un grupo de comparación	+
	Estratificación	Compara tasas entre subgrupos (estratos) que, por lo demás, tienen probabilidad similar de obtener un mismo resultado	+
	Ajuste sencillo	Ajusta matemáticamente las tasas brutas en función de una o más características para conceder el mismo valor a estratos con un riesgo similar.	+
	Ajuste multivariable	Ajusta diferencias entre un gran número de factores relacionados con el resultado mediante modelos matemáticos.	+
	Mejor caso / peor caso	Describe lo diferentes que podrían ser los resultados si se supusieran las condiciones más extremas de un sesgo de selección.	+

Error tipo I: Falsos positivos

El resultado es positivo,
está Vd. embarazado



Error tipo II: Falsos negativos

El resultado es negativo, no
está Vd. embarazada



Qué necesito para calcular el tamaño muestral

- Conocer con claridad la pregunta de investigación/hipótesis de mi estudio
- Aproximar el parámetro poblacional a estimar de cada una de las poblaciones
- Medida de variabilidad del parámetro poblacional a estimar de cada una de las poblaciones
- Magnitud del efecto
- Nivel de error alfa aceptable
- Nivel de error beta aceptable
- ¿1 o 2 colas? → estudios de no inferioridad

¿Qué es la hipótesis?

Es una afirmación que pretende constatar con la realidad.

Habitualmente: A se asocia a B en C

Por ejemplo: Pacientes colonizados por MOR tienen mayor riesgo de NAVM por MOR que aquellos que no colonizados.

A → Exposición → Colonización

B → Evento / desenlace → infección por MOR

C → Población → Pacientes con NAVM

¿Qué es asociación?

Conociendo el valor de A, podría conocer el comportamiento de B

Tiene una direccionalidad.

		Ho Población Blanco	
		VERDADERA	FALSA
Ho Decisión basada en el Estudio	VERDADERO	Acierto	Error Tipo II o Beta
	FALSO	Error Tipo I o Alfa	Acierto Potencia (1-β)