

**Facultad de Medicina Universidad de Antioquia**  
**Especialización en Enfermedades Infecciosas**

**Proyecto de grado**

**Asociación de terapia empírica inapropiada con mortalidad en pacientes con  
malignidad hematológica, bacteriemia por bacilos Gram negativos y  
neutropenia febril, en un hospital de alta complejidad en Medellín**

**Investigadores**

Ariel Fernando Flórez Riaño  
Oscar Julián Rojas Castro  
**Fellows Enfermedades Infecciosas**

**Director**

Dra. Isabel Cristina Ramírez  
**MD Infectóloga**

**Asesor**

Dr. Sigifredo Ospina  
**MD Epidemiólogo**

**2023**

# **Asociación de terapia empírica inapropiada con mortalidad en pacientes con malignidad hematológica, bacteriemia por bacilos Gram negativos y neutropenia febril, en un hospital de alta complejidad en Medellín**

Ariel Fernando Flórez Riaño<sup>1</sup>, Oscar Julián Rojas Castro<sup>1</sup>, Sigifredo Ospina<sup>2</sup>, Isabel Cristina Ramírez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente Enfermedades Infecciosas Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en Enfermedades Infecciosas Hospital Pablo Tobón Uribe, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## **Resumen**

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la terapia antibiótica empírica inapropiada y la mortalidad en pacientes con malignidad hematológica y bacteriemia por bacilos Gram negativos durante neutropenia febril.

**Métodos:** Realizamos un estudio de cohorte retrospectiva en el que se documentaron 171 episodios de bacteriemia por bacilos gramnegativos asociada a neutropenia febril. Se analizaron las características clínicas, etiología microbiológica, perfil de resistencia a los antimicrobianos, terapia antibiótica empírica y dirigida, estancia en unidad de cuidados intensivos y mortalidad asociada.

**Resultados:** La terapia antimicrobiana empírica inapropiada se administró en 43 (25.1%) de los 171 episodios de bacteriemia por bacilos gramnegativos. Hubo una diferencia significativa en la mortalidad a los 7 y 30 días entre los pacientes que recibieron terapia empírica apropiada vs inapropiada (4.6% vs 13.9%,  $p=0.04$ ; 15.6% vs 32.5%,  $p=0.016$ ). Terapia empírica inapropiada (RR, 2.97 [95% IC, 1.01–8.74]), choque (RR, 6.5 [95% IC, 1.82–23.05]), microorganismo resistente a carbapenémicos (RR, 3.73 [95% IC, 1.14–12.24]) y bacteriemia persistente (RR, 84.6 [95% CI, 11.3–629.4]), fueron las variables asociadas con mayor mortalidad a 7 días. Terapia empírica inapropiada (RR, 2.08 [95% IC, 1.15–3.75]), choque (RR, 3.5 [95% IC, 1.89–6.45]), microorganismo resistente a carbapenémicos (RR, 3.45 [95% IC, 1.94–6.12]) y bacteriemia persistente (RR, 6.58 [95% IC, 4.01–10.84]), fueron las variables asociadas de manera independiente con mayor mortalidad a 30 días.

**Conclusión:** La terapia empírica inapropiada se asoció a mayor mortalidad de los pacientes con enfermedad hematológica con NF post-quimioterapia y bacteriemia por bacilos gramnegativos.

**Palabras clave:** bacteriemia, neutropenia, bacilos gramnegativos, mortalidad, tratamiento empírico.

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) es una complicación esperable durante el tratamiento de la malignidad hematológica (1), la bacteriemia es la infección documentada más frecuente, se presenta en el 10 al 30% de los pacientes y contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad. (2) La etiología microbiana de la bacteriemia ha cambiado durante las últimas décadas, ya que se ha observado una disminución en la frecuencia de los cocos Gram positivos (CGP), a su vez un aumento en la de bacilos Gram negativos (BGN), en los que la resistencia a los antimicrobianos es un problema creciente y complica la elección de la terapia empírica. (3)

La administración inmediata de antibióticos empíricos durante la NF es una estrategia que ha mejorado la supervivencia general de los pacientes. Los antibióticos como cefepime, piperacilina-tazobactam o carbapenémicos con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, son los fármacos de elección para la terapia empírica, teniendo en cuenta que éstos son los microorganismos más frecuentemente aislados en las infecciones asociadas a NF. (4) La terapia empírica inapropiada y el tiempo prolongado para el inicio de antimicrobianos se han descrito como factores de riesgo que aumentan la mortalidad en pacientes con bacteriemia por BGN asociada a NF (5). Sin embargo, la evidencia disponible no ha sido consistente ya que la información es variable en cuanto a mortalidad. La enfermedad de base, la clasificación del riesgo de la neutropenia, y la duración esperada de la misma, parecen ser factores pronósticos más importantes que el uso de una terapia empírica efectiva (6).

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre la terapia antibiótica empírica inapropiada y la mortalidad en los pacientes con malignidad hematológica y bacteriemia por bacilos gramnegativos durante neutropenia febril.

## Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte con información retrospectiva que incluyó pacientes mayores de 16 años con malignidad hematológica y aplasia medular, NF post-quimioterapia y bacteriemia por BGN, atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia, en el período comprendido entre 2012 y 2021, y que recibieron al menos una dosis de antimicrobiano. Pacientes con falta de información y aquellos en quienes la terapia fue modificada con base a pruebas moleculares realizadas antes de las 48 horas del inicio de la terapia, fueron excluidos.

El protocolo institucional implicaba la toma de hemocultivos una vez se había documentado la fiebre y el inicio de antibióticos empíricos dentro de la siguiente media hora con piperacilina tazobactam 4.5 g/6h, meropenem 1 g/8h ó cefepime 2 g/8h.

Los registros médicos y los aislamientos microbiológicos fueron revisados por los investigadores, y se consideraron las siguientes variables: edad y sexo, comorbilidades y enfermedad de base, foco de la bacteriemia, microorganismos causales y sus perfiles de susceptibilidad, tipo de quimioterapia, terapia empírica y tratamiento antibiótico definitivo, forma de presentación, presencia de catéter central, choque, requerimiento de unidad de cuidado crítico y mortalidad a 7 y 30 días.

## **Definiciones**

La NF se definió como un valor absoluto de recuento de neutrófilos  $\leq 500$  células/ $\mu\text{L}$  y temperatura de  $>38.3^{\circ}\text{C}$  en una única toma, o  $>38.0^{\circ}\text{C}$  sostenida durante una hora (7). La bacteriemia por BGN fue definida como el aislamiento de este tipo de microorganismos en hemocultivos tomados por venopunción. Se consideró como terapia empírica, la administrada al inicio de la NF. Los microorganismos aislados fueron identificados mediante VITEK 2 hasta 2016 y a partir de 2017 la identificación se hizo por MALDI-TOF MS. Se definió como terapia empírica inapropiada cuando la misma no incluyó un antibiótico con actividad in vitro contra el microorganismo aislado durante las primeras 48 horas del evento. (8) Los microorganismos con producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y  $\beta$ -lactamasas tipo ampC, que recibieron piperacilina tazobactam o cefepime, respectivamente, fueron catalogados como terapia empírica inapropiada, sin importar la concentración inhibitoria mínima al antimicrobiano.

Se emplearon las definiciones ya establecidas de comorbilidades, choque e infección relacionada a catéter (9–13). La susceptibilidad a los antibióticos fue determinada por los puntos de corte estandarizados por el instituto de estándares

de laboratorio clínico (CLSI, por sus siglas en inglés), las pruebas de tamización y confirmación para  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas fueron realizados de acuerdo con los criterios del mismo. Las definiciones de resistencia se determinaron según las recomendaciones actuales (14). Depuración de la bacteriemia se definió como la negativización de los hemocultivos de control tomados después de 48 horas de la terapia instaurada. (15) La mortalidad se definió como la muerte por cualquier causa dentro de los primeros 7 y 30 días del inicio de la bacteriemia. Se definió ingreso a unidad de cuidado intensivo (UCI), como los pacientes que por choque o deterioro ventilatorio secundarios a la infección, fueron admitidos en dicha unidad.

### **Análisis estadístico**

En el componente descriptivo las variables categóricas fueron descritas utilizando las distribuciones absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron expresadas usando la mediana y rangos intercuartílicos o la media y desviación estándar, según la distribución de los datos por Kolgomorov Smirnov. Para relacionar dos variables cualitativas se utilizó la chi-cuadrado o el test exacto de Fischer con su correspondiente valor de p. Para relacionar una variable cuantitativa y una cualitativa se utilizó la t de student o la U de Mann Whitney, según la distribución de los datos, con su correspondiente valor de p. Se consideraron las diferencias como estadísticamente significativas si  $p < 0.05$ .

En el componente analítico y con el fin de establecer la asociación entre la exposición y el desenlace se consideraron los siguientes aspectos:

Paciente expuesto: paciente que recibió terapia antibiótica empírica inapropiada.

Paciente no expuesto: paciente que recibió terapia antibiótica empírica apropiada.

Variable dependiente o desenlace: mortalidad a 7 y a 30 días.

Se consideraron como posibles variables de confusión la bacteriemia persistente, la presencia de choque, antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos, diagnóstico hematológico, comorbilidades, tipo de microorganismo y el perfil de resistencia antimicrobiana. Se utilizó como medida de asociación el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza y valor de p. Finalmente, se hizo un análisis multivariado mediante regresión logística de los factores de riesgo para mortalidad que fueron estadísticamente significativos, con el objetivo de evaluar la independencia entre ellos. Los análisis fueron realizados utilizando los paquetes estadísticos JASP y SPSS (IBM) v. 27.

### **Aspectos éticos**

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital. Se clasificó como una investigación con riesgo mínimo. Durante todas las etapas del estudio se garantizó la confidencialidad de la información.

## RESULTADOS

### Características de la población

Desde el 1 enero de 2012 al 31 de diciembre de 2021, fueron documentados 171 episodios de bacteriemia por BGN en 120 pacientes con NF. La tabla 1 resume las características demográficas y clínicas de todos los episodios (n= 171), la media de edad fue de 43.4 años (DE:16) (rango= 16 a 83), y 107 (62.5%) eran hombres. Once tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2 (6.4%), 5 tenían HIV (2.9%) y 70 (40.9%) tenían antecedentes de infecciones por BGN y exposición a antibióticos en el año previo al episodio. La enfermedad de base más común fue la leucemia linfoblástica aguda en 64 (37.4%), en cien de los episodios no se identificó un foco primario de la infección y se atribuyó a un foco endógeno por translocación bacteriana (58.4%). Veinticuatro episodios (14%) ocurrieron en pacientes post-trasplante de progenitores hematopoyéticos, quince de ellos en trasplante alogénico. En 74 episodios (43.2%), la NF se presentó durante la quimioterapia de consolidación, y en 49 (28.6%) y 40 (23.3%) fue posterior a quimioterapia de inducción o de rescate, respectivamente. En 54 episodios (31.5%) la bacteriemia se asoció a choque.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con episodios de NF**

Característica	Total n=171 (%)	Terapia empírica apropiada n=128 (%)**	Terapia empírica inapropiada n= 43 (%)**
Edad (media ± DE, rango)	43 ± 16	44 ± 16	43 ± 16
Hombres	107 (62.5)	83 (64.8)	24 (55.8)
<b>Diagnóstico hematológico</b>			
Leucemia linfocítica aguda	64 (37.4)	48 (37.5)	16 (37.2)
Leucemia mielocítica aguda	40 (23.3)	29 (22.6)	11 (25.5)
Linfoma no Hodgkin	27 (15.7)	20 (15.6)	7 (16.2)
Anemia aplásica	12 (7)	8 (6.2)	4 (9.3)
Linfoma Burkitt	10 (5.8)	8 (6.2)	2 (4.6)
Mieloma múltiple	6 (3.5)	5 (3.9)	1 (2.3)
Síndrome mielodisplásico	4 (2.3)	4 (3.1)	0
Linfoma Hodgkin	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (2.3)
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	15 (8.7)	13 (10.1)	2 (4.6)
Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	9 (5.2)	7 (5.4)	2 (4.6)

<b>Antecedentes</b>			
Dm tipo 2	11 (6.4)	7 (5.4)	4 (9.3)
HIV	5 (2.9)	4 (3.1)	1 (2.3)
ERC estadio 5	3 (1.7)	2 (1.5)	1 (2.3)
Antecedente de infección por BGN	70 (40.9)	49 (38.2)	21 (48.8)
Antecedente de infección por BGN MDR *	25 (14.6)	19 (14.8)	6 (13.9)
<b>Foco de infección</b>			
Endógeno	100 (58.4)	75 (58.5)	25 (58.1)
Colitis	28 (16.3)	22 (17.1)	6 (13.9)
Infección asociada a catéter	26 (15.2)	20 (15.6)	6 (13.9)
Tejidos blandos	5 (2.9)	3 (2.3)	2 (4.6)
Neumonía	3 (1.7)	2 (1.5)	1 (2.3)
Infección urinaria	5 (2.9)	3 (2.3)	2 (4.6)
<b>Tipo de quimioterapia</b>			
Inducción	49 (28.6)	30 (23.4)	19 (44.1)
Reinducción	8 (4.6)	7 (5.4)	1 (2.3)
Consolidación/Mantenimiento	74 (43.2)	61 (47.6)	13 (30.2)
Rescate	40 (23.3)	30 (23.4)	10 (23.2)

\*Se describen los pacientes con antecedente de infecciones por BGN con producción de BLEE, ampC ó resistentes a carbapenémicos, hasta un año antes del episodio. \*\* Se describen los porcentajes de acuerdo al n de cada columna.

## Características microbiológicas

En la tabla 2 se describen los microorganismos responsables de todos los episodios de bacteriemia. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (n= 96 [56.1%]), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (n= 49 [28.6%]), *Pseudomonas aeruginosa* (n= 16 [9.3%]) y *Enterobacter cloacae* (n= 13 [7.6%]). Se identificaron bacteriemias mixtas por dos BGN diferentes en 11 episodios (6.4%), coinfección con CGP en 6 (3.5%) y coinfección con hongos en 14 (8.1%). En cuanto a los mecanismos de resistencia antimicrobiana, la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido se encontró en 26 aislamientos (15.2%),  $\beta$ -lactamasas tipo ampC en 13 (7.6%), en 14 (8.1%) se documentó resistencia a los carbapenémicos y en 11 (6.4%) había producción de carbapenemasas. En los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae*, 19% y 14% eran productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), respectivamente. Cinco (10.2%) de los aislamientos de *K. pneumoniae* eran productores de carbapenemasas. Entre las 14 cepas de *P. aeruginosa*, 4 de ellas (28%) eran resistentes a los carbapenémicos. La depuración de la bacteriemia no se logró en 9 episodios (5.2%), 4 de ellos fueron por microorganismos resistentes a los carbapenémicos. En los episodios que recibieron una terapia empírica efectiva, sólo en 3 de ellos (2.3%) no se logró depuración de la bacteriemia, en contraste con 6 (13.9%) en los que recibieron antimicrobianos inapropiados.

**Tabla 2. Microorganismos aislados y coinfecciones en los episodios de bacteriemia y NF**

Microorganismo	n(%)	Terapia empírica apropiada n=128 (%)	Terapia empírica inapropiada n= 43 (%)
<i>Escherichia coli</i>	96 (56.1)	80 (83.3)	16 (16.7)
BLEE	19 (19.7)	12 (63.2)	7 (36.8)
IRT	18 (18.7)	14 (77.8)	4 (22.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	49 (28.6)	36 (73.5)	13 (26.5)
IRT	18(36.7)	12 (66.7)	6 (33.3)
BLEE	6 (14.2)	4 (66.7)	2 (33.3)
Carbapenemasas	5 (10.2)	1 (20)	4 (80)
<i>P. aeruginosa</i>	16 (9.3)	11 (68.8)	5 (31.2)
Carbapenemasas	1 (6.2)	0	1 (100)
Resistente a carbapénemicos	4 (25)	0	4 (100)
<i>E. cloacae</i>	13 (7.6)	3 (23.1)	10 (76.9)
<i>K. oxytoca</i>	7 (4)	5 (71.4)	2 (28.6)
<i>S. maltophilia</i>	2 (1.1)	1 (50)	1 (50)
<i>S. marcescens</i>	1 (0.5)	1 (100)	0
Mixta BGN**	11 (7.4)	7 (63.6)	4 (36.4)
Coinfección cocos Gram positivos †			
<i>S. aureus</i>	3 (1.7)	3 (100)	0
<i>S. epidermidis</i>	1 (0.5)	1 (100)	0
<i>E. avium</i>	1 (0.5)	1 (100)	0
<i>Streptococcus spp</i>	1 (0.5)	1 (100)	0
Coinfección con hongos †			
<i>C. albicans</i>	2 (1.1)	2 (100)	0
<i>C. no albicans</i>	4 (2.3)	3 (75)	1 (25)
<i>Aspergillus*</i>	7 (4)	4 (57.1)	3 (42.9)
Otros	1 (0.5)	0	1 (100)

\*Se describen sólo las aspergilosis probables o probadas.

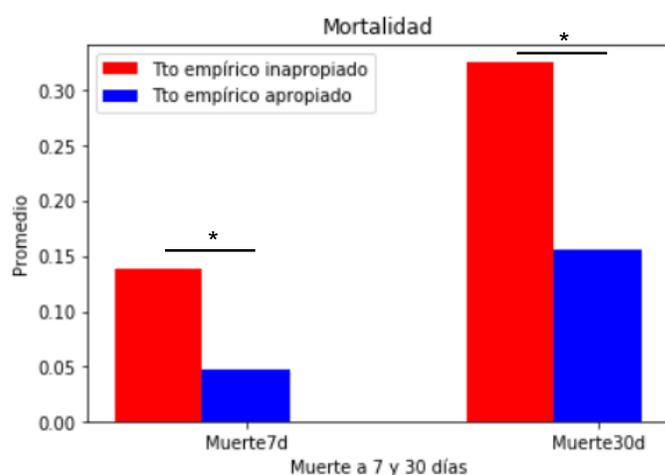
### Tratamiento antibiótico empírico

En todos los episodios de bacteriemia, los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico en las dosis adecuadas según el protocolo institucional. Los antimicrobianos administrados con mayor frecuencia fueron piperacilina-tazobactam en 95 episodios (55.5%), meropenem 70 (40.9%), y cefepime en 7 (4%). La terapia antimicrobiana empírica fue apropiada en 128 episodios (74.8%), y en 43 (25.1%) el antibiótico prescrito fue inapropiado.

### Mortalidad y estancia en UCI

La mortalidad a los 7 días ocurrió en 12 de los episodios (7%) y en 34 (19.8%) a los 30 días. Los pacientes con el factor de exposición tuvieron una mayor mortalidad a

7 días (13.9% vs 4.6%,  $p= 0.04$ ) al igual que a 30 días (32.5% vs 15.6%,  $p= 0.016$ ), (Figura 1). El 40% de los episodios motivaron el ingreso a UCI, sin encontrar diferencias en el ingreso a UCI entre la cohorte expuesta vs no expuesta (38.2% vs 46.5%,  $p= 0.34$ ), la media de duración de la estancia en UCI fue de 7 días (rango= 1-29 días) y el número de días UCI no se relacionó con el factor de riesgo de exposición ( $p= 0.685$ ). No hubo mayor mortalidad con ninguna especie de microorganismo en específico, sin embargo, las infecciones por bacterias resistentes a los carbapenémicos tuvieron una mayor mortalidad a 30 días (57.1% vs 16.5%,  $p= <0.001$ ), todos estos episodios recibieron terapia empírica inapropiada. La duración de la neutropenia hasta el episodio de bacteriemia no se asoció con mayor mortalidad ( $p= 0.147$ ). Entre los 54 episodios de bacteriemia que se asociaron a choque, la mortalidad fue del 37%, y la mortalidad a 7 y 30 días fue mayor si tenían el factor de exposición (28.5% vs 12.5%); (64.2% vs 30%), respectivamente. Por último, en todos los episodios en que hubo bacteriemia persistente, los pacientes fallecieron, 6 (66.6%) de ellos durante los primeros 7 días de tratamiento.



**Figura 1. Terapia empírica y mortalidad a 7 y 30 días (\* $p<0.05$ )**

**Tabla 3. Análisis bivariado de la exposición y otros factores de riesgo con mortalidad a 7 y 30 días**

	RR	P
Terapia inapropiada con muerte a 7 días	2.97 (1.01 - 8.74)	0.04
Terapia inapropiada con muerte a 30 días	2.08 (1.15 - 3.75)	0.016
Resistencia carbapenémicos con muerte 7 días	3.73 (1.14 - 12.24)	0.028
Resistencia carbapenémicos con muerte 30 días	3.45 (1.94 - 6.12)	<0.0001
Choque y muerte a 7 días	6.5 (1.83 - 23.05)	0.01
Choque y muerte a 30 días	3.5 (1.89 - 6.45)	<0.0001

Bacteriemia persistente con muerte 7 días	84.6 (11.30 - 629.4)	<0.0001
Bacteriemia persistente con muerte 30 días	6.58 (4.01 - 10.84)	<0.0001

### Factores de riesgo para mortalidad en bacteriemia por BGN en NF

La tabla 3 demuestra el análisis bivariado de los factores de riesgo para mortalidad en bacteriemia por BGN en NF. Terapia empírica inapropiada (RR, 2.97 [95% intervalo de confianza {IC}, 1.01–8.74]), choque (RR, 6.5 [95% IC, 1.82–23.05]), microorganismo resistente a carbapenémicos (RR, 3.73 [95% IC, 1.14–12.24]) y bacteriemia persistente (RR, 84.6 [95% CI, 11.3–629.4]), fueron las variables asociadas con mayor mortalidad a 7 días. Terapia empírica inapropiada (RR, 2.08 [95% IC, 1.15–3.75]), choque (RR, 3.5 [95% IC, 1.89–6.45]), microorganismo resistente a carbapenémicos (RR, 3.45 [95% IC, 1.94–6.12]) y bacteriemia persistente (RR, 6.58 [95% IC, 4.01–10.84]), fueron las variables asociadas de manera independiente con mayor mortalidad a 30 días. La tabla 4 describe el análisis multivariado de estos factores de riesgo de mortalidad. Sólo bacteriemia persistente y choque se demostraron como factores de riesgo independientes para muerte a 30 días.

**Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por BGN y NF**

Variable	Mortalidad 7 días RR ajustado (IC 95%)	Mortalidad 30 días RR ajustado (IC 95%)
Terapia inapropiada	2.3 (0.08 - 64.52)	1.17 (0.29 - 4.71)
Resistencia a carbapenémicos	2.19 (0.08 - 56.97)	4.26 (0.81 - 22.41)
Choque	2.49 (0.22 - 27.33)	3.30 (1.14 - 9.51)
Bacteriemia persistente	240.47 (13.80 - 4189.39)	31.93 (3.32 - 306.97)

### DISCUSIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública mundial, se estima que en la población general, 1 de cada 4 muertes por infección es atribuible al fenómeno (16). En pacientes con enfermedad hematológica, diversos factores como el tipo de enfermedad, la quimioterapia, la neutropenia, el uso previo de antimicrobianos y las hospitalizaciones prolongadas, favorecen las infecciones por bacterias resistentes, especialmente aquellas que son resistentes a los carbapenémicos (17). En NF asociada a enfermedad hematológica, cuando la infección es producida por BGN resistentes a carbapenémicos, los fracasos en el

tratamiento y el retraso en el inicio de una terapia apropiada son eventos esperables, ya que los tratamientos antibióticos empíricos recomendados para NF carecen de efectividad contra estos microorganismos. Esto se ve reflejado en la mortalidad asociada a bacteriemia por BGN resistentes a carbapenémicos en NF, estimada en un 60% (45 al 100%), mucho mayor que en las infecciones producidas por bacterias sin este perfil de resistencia (18).

Está establecido que el uso temprano de antibióticos apropiados dentro de las primeras 24-72 horas de la bacteriemia reduce la mortalidad (19,20), sin embargo esto puede estar condicionado por la efectividad de dicha terapia que actualmente se ve comprometida por la endemicidad de BGN resistentes a betalactámicos (3). La incidencia de terapia empírica inapropiada en NF varía según múltiples factores como la especie de bacteria aislada, el perfil de susceptibilidad y el uso previo de antimicrobianos (21,22). En un estudio prospectivo y multicéntrico de 1615 episodios de bacteriemia en NF en pacientes con malignidad hematológica y sólida, la proporción de eventos con terapia empírica inapropiada fue de 24% (5). En otro estudio de 361 pacientes con enfermedad hematológica que desarrollaron NF y bacteriemia por BGN, se reportó que el 21% de los eventos recibieron terapia empírica inapropiada (23).

En este estudio, evaluamos 171 episodios de NF con bacteriemia por BGN, que ocurrieron en un período de 10 años en un solo centro y se analizó la mortalidad. Nosotros encontramos que uno de cada cuatro episodios en esta cohorte recibieron terapia empírica inapropiada, y esto se asoció a mayor mortalidad tanto a 7 como a 30 días. No encontramos asociación de mortalidad según el microorganismo aislado, pero este desenlace fue mayor en las infecciones producidas por bacterias que eran resistentes a los carbapenémicos independiente del mecanismo de resistencia expresado.

Los datos publicados sobre el impacto en mortalidad de la terapia empírica inapropiada en pacientes con neoplasias hematológicas son variables. Las tasas de mortalidad reportadas para NF con bacteriemia van desde 12% a 42%, pero incluso hasta 83% en los episodios que requirieron UCI (24–26). El momento en el que se ha analizado la mortalidad es igualmente variable, a partir de los 3 días de la NF (28), 7 días (23,29–31), 14 días (30,32), 21 días (33,34) y hasta 30 días (5,8,15,27,35–38). En nuestra cohorte, 7 días después del inicio de la infección, el 7% de los pacientes murieron, y 30 días después del inicio, 1 de cada 5 infecciones que estudiamos terminaron en muerte. En los episodios que requirieron UCI, la mortalidad a 7 y 30 días fue el doble con respecto a la mortalidad de toda la cohorte,

y la terapia empírica inapropiada no fue un factor asociado a requerir UCI. En cuanto al impacto de la terapia empírica en mortalidad, demostramos que la terapia empírica inapropiada se asoció a 2.9 y 2 veces más riesgo de muerte a 7 y 30 días, respectivamente. Previamente se había reportado que la terapia inapropiada se asoció a 4.8 veces más riesgo de muerte a 7 días (23). Igualmente, se había documentado 3 veces mayor mortalidad a 30 días en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (5) y hasta 4 veces más en pacientes que desarrollaron choque al momento de la bacteriemia (8). Nosotros no encontramos mayor mortalidad con ningún microorganismo en específico, pero demostramos 3.3 veces más riesgo de muerte a 7 días y 30 días entre los episodios que se asociaron con choque y recibieron terapia empírica inapropiada.

Encontramos que las infecciones por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (ERC) tuvieron 21.4% y 57.1% de incidencia de mortalidad a 7 y 30 días respectivamente, y se asoció a 3.7 y 3.4 veces más riesgo de muerte. Previamente se había reportado en otros estudios, que la mortalidad en estas infecciones es alta. En una cohorte retrospectiva de 18 pacientes con malignidad hematológica con bacteriemia por ERC la mortalidad fue de 39% y 53% a los 7 y 14 días (18). Similar, en un estudio multicéntrico y retrospectivo de pacientes con enfermedad hematológica, en el que se analizaron 50 episodios de NF con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de KPC, la mortalidad fue de 50% a los 14 días (30). Finalmente, otro estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con malignidad hematológica, documentaron 103 episodios de bacteriemia por ERC, la mortalidad fue de 45.6% a los 14 días (39).

Nuevos medicamentos están disponibles para el tratamiento de estas infecciones, incluyendo, entre otros, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam. La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ES-CMID) recomiendan ceftazidime-avibactam o meropenem-vaborbactam para infecciones severas por ERC, siempre que haya sido demostrada la susceptibilidad in-vitro (40). Sin embargo, no existen recomendaciones específicas sobre su uso como terapia empírica en NF a no ser que haya colonización previamente conocida.

Una aproximación para evitar la terapia empírica inapropiada es iniciar el tratamiento empírico según se conozca la colonización por ERC, sin embargo, en pacientes con enfermedad hematológica la evidencia es escasa sobre su impacto. En un estudio retrospectivo de 22 pacientes con enfermedad hematológica y colonización rectal con *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, demostró que

58% de ellos desarrollaron bacteriemia y tuvieron una mortalidad del 71%, la terapia empírica apropiada fue el único factor protector para muerte ( $p= 0.02$ ) (41). En otra cohorte retrospectiva de pacientes con malignidad hematológica y colonización rectal por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC, se evaluaron los desenlaces de los pacientes que desarrollaron bacteriemia durante dos períodos diferentes y se demostró que durante el período en el que la terapia empírica fue iniciada con base en la colonización, la mortalidad se redujo del 50% al 6%, y que una terapia empírica apropiada reducía significativamente la mortalidad ( $p<0.01$ ) (42); nosotros no evaluamos el antecedente de colonización previa por ERC. Otra aproximación, es intentar la descolonización intestinal selectiva con aminoglucósidos orales, sin embargo, la evidencia es limitada en esta población y esta estrategia no ha comprobado ser suficientemente efectiva en el tiempo, así como en algunos estudios se ha encontrado que favorece la emergencia de resistencia secundaria, limitando las potenciales opciones terapéuticas (43–45).

El uso de pruebas moleculares a partir de hemocultivos positivos es una estrategia diagnóstica que acorta el tiempo de identificación del microorganismo y de genes de resistencia, pero su principal limitante de implementación universal es el alto costo económico. El uso de estas pruebas logra reducir entre 5 a 10 horas el tiempo de inicio de tratamiento del antimicrobiano efectivo sin embargo, los resultados en desenlaces clínicos como mortalidad no han sido consistentes en población general (46). En un metaanálisis que reunió 31 estudios observacionales y que incluyó 5920 pacientes con bacteriemia, en su mayoría adultos y sin representación de alguna población con factores de riesgo en específico, el uso de pruebas moleculares documentó una disminución del 36% en la mortalidad, pero este efecto solo se observó en el subgrupo de estudios donde las pruebas moleculares fueron implementadas junto con programas de optimización en el uso de antimicrobianos (47). A pesar de ello, un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 617 adultos con bacteriemia (solo un 20% de ellos con enfermedad hematológica) y que no fue incluido en el metaanálisis mencionado, demostró que no hubo impacto en mortalidad a 30 días (48). En nuestro estudio, no se evaluó el impacto clínico de esta estrategia, pues fue un criterio de exclusión.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, por ser un estudio retrospectivo, no pudimos controlar el momento de la administración de antibióticos y cuantificar los retrasos en la administración de la terapia. Segundo, el análisis del perfil de susceptibilidad de los microorganismos, se basó estrictamente en pruebas fenotípicas y los puntos de corte pudieron cambiar a través del tiempo, además no se usaron pruebas moleculares para detección de genes de resistencia. Por último,

no se realizó el análisis bivariado que fue realizado es insuficiente para valorar la influencia de variables de confusión.

En conclusión, demostramos que la terapia antimicrobiana empírica inapropiada se asoció a mayor mortalidad temprana y a 30 días en los pacientes con neoplasia hematológica y NF con bacteriemia por BGN, particularmente en ERC. Consideramos entonces que es indispensable favorecer el acceso a estrategias diagnósticas como lo son las pruebas moleculares que facilitan la rápida identificación microbiológica y de los mecanismos de resistencia más frecuentes, por ende, permiten optimizar tempranamente la terapia antimicrobiana. Adicionalmente instaurar protocolos de terapia empírica actualizados que contemplen el uso de antibióticos de amplio espectro incluyendo a los microorganismos resistentes a carbapenémicos según los factores de riesgo asociados, con el fin de brindar el mejor tratamiento empírico posible.

## REFERENCIAS

1. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S32-7.
2. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov;30 Suppl 1:S51-9.
3. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2012 Jan;91(1):115-21.
4. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
5. Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate empirical antibiotic treatment in high-risk neutropenic patients with bacteremia in the era of multidrug resistance. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1068-1074.
6. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb;49(2):760-6.

7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
8. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Laporte-Amargós J, Ladino A, et al. Impact of empirical antibiotic regimens on mortality in neutropenic patients with bloodstream infection presenting with septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Feb 15;66(2):e0174421.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline. 2021 Nov 24. PMID: 34672500.
12. Peters PJ, Westheimer E, Cohen S, Hightow-Weidman LB, Moss N, Tsoi B, et al. Screening yield of HIV antigen/antibody combination and pooled HIV RNA testing for acute HIV infection in a high-prevalence population. *JAMA*. 2016 Feb 16;315(7):682-90.
13. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40.
14. Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, Schuetz AN. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31<sup>st</sup> edition. *J Clin Microbiol*. 2021 Nov 18;59(12):e0021321.
15. Sathya Kumar AM, George MM, Bhanuprasad K, John GM, Korula A, Abraham A, et al. Persistent bacteremia predicts poor outcomes among neutropenic patients with carbapenem-resistant gram-negative bloodstream infections receiving appropriate therapy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023 Feb 15;22(1):12.
16. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655.
17. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1274-83.
18. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. Emergence of carbapenem-resistant enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2013 Apr;54(4):799-806.
19. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-

beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jun;51(6):1987-94.

20. De Rosa FG, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection.* 2011 Dec;39(6):555-61.
21. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 May;54(5):1742-8.
22. Su TY, Ye JJ, Hsu PC, Wu HF, Chia JH, Lee MH. Clinical characteristics and risk factors for mortality in cefepime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Apr;48(2):175-82.
23. Tang Y, Wu X, Cheng Q, Li X. Inappropriate initial antimicrobial therapy for hematological malignancies patients with Gram-negative bloodstream infections. *Infection.* 2020 Feb;48(1):109-116.
24. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: Clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 15;34(12):1600-6.
25. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 1;33(7):947-53.
26. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, Bethe U, Stützer H, Salzberger B, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003 Dec;24(12):905-11.
27. Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Trecarichi EM, Laurenti L, Montuori E, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Jul;64(3):320-6.
28. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Oct 22;63(11):e01250-19.
29. Çalık Ş, Arı A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J.* 2018 Sep;39(9):878-885.
30. Tofas P, Skiada A, Angelopoulou M, Sipsas N, Pavlopoulou I, Tsaousi S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Apr;47(4):335-9.
31. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, De La Calle GM, et al. Efficacy of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in hematological patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25;61(8):e00164-17.

32. Ben-Chetrit E, Eldaim MA, Bar-Meir M, Dodin M, Katz DE. Associated factors and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Apr;53(4):423-428.
33. Treocarichi EM, Pagano L, Martino B, Candoni A, Di Blasi R, Nadali G, et al. Haematologic Malignancies Associated Bloodstream Infections Surveillance (HEMABIS) registry— Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne (SEIFEM) group, Italy. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1076-1081.
34. Treocarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr;21(4):337-43.
35. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Jan 30;24(1):29.
36. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Císal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013 May;19(5):474-9.
37. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Rovira M, et al. Epidemiology and outcome of bacteraemia in neutropenic patients in a single institution from 1991-2012. *Epidemiol Infect*. 2015 Mar;143(4):734-40.
38. Chen S, Lin K, Li Q, Luo X, Xiao M, Chen M, et al. A practical update on the epidemiology and risk factors for the emergence and mortality of bloodstream infections from real-world data of 3014 hematological malignancy patients receiving chemotherapy. *J Cancer*. 2021 Jul 25;12(18):5494-5505.
39. Andria N, Henig O, Kotler O, Domchenko A, Oren I, Zuckerman T, et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: A retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Nov;70(11):3146-53.
40. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):521-547.
41. Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballarò D, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 10;17(1):203.

42. Micozzi A, Gentile G, Santilli S, Minotti C, Capria S, Moleti ML, et al. Reduced mortality from KPC-K.pneumoniae bloodstream infection in high-risk patients with hematological malignancies colonized by KPC-K.pneumoniae. *BMC Infect Dis.* 2021 Oct 19;21(1):1079.
43. Lübbert C, Faucheux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Dec;42(6):565-70.
44. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Oct;71(10):2729-39.
45. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, Tagliaferri E, Arena F, Leonildi A, et al; GENGUT Study Group. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):1972-6.
46. Verroken A, Despas N, Rodriguez-Villalobos H, Laterre PF. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study. *PLoS One.* 2019 Sep 26;14(9):e0223122.
47. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 1;64(1):15-23.
48. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction–based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 1;61(7):1071-80.