

Epidemiología de las bacteriemias clínicamente significativas en pacientes con neutropenia febril que consultan a una central de emergencias de adultos: análisis retrospectivo de 12 años de un centro de alta complejidad

Epidemiology of clinically significant bacteremia in patients with febrile neutropenia presenting to an adult emergency department: a 12-year retrospective analysis from a tertiary care center

Martina Butinof¹, Juan Manuel Michelangelo¹, Pablo Nicolás Cherne¹, Javier Alberto Pollan¹, Emilio Felipe Huaier Arriazu¹ y Anaclara Murujosa¹

¹Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existe conflicto de interés en relación con el presente estudio.

Financiamiento: Este estudio no recibió financiación externa

Recibido: 26 de noviembre de 2024 / Aceptado: 3 de mayo de 2025

Resumen

Introducción: La neutropenia febril (NF) es una complicación grave en pacientes oncológicos. **Objetivo:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de pacientes con NF atendidos en la Central de Emergencia de Adultos (CEA) de un Hospital Universitario en la Ciudad de Buenos Aires entre 2011 y 2023. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, de tipo cohorte, en pacientes mayores de 18 años con recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³. Se analizó la tasa de bacteriemia, el patrón de resistencia antimicrobiana y la mortalidad. La información clínica fue extraída de las historias clínicas electrónicas. **Resultados:** La tasa de bacteriemias clínicamente significativas fue de 10,5%, predominando bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli* el microorganismo más frecuente. Se observó alta resistencia a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación, pero mínima a carbapenémicos. La mediana de internación fue de 8,3 días, y la mortalidad intrahospitalaria alcanzó a 31,1%. **Discusión:** La incidencia de bacteriemia en nuestra cohorte fue similar a la reportada en estudios nacionales. La mortalidad fue elevada en pacientes bacteriémicos. Este estudio aporta datos locales sobre la epidemiología en adultos con NF. Los hallazgos refuerzan la necesidad de un manejo precoz y el ajuste del tratamiento empírico según la resistencia microbiana local.

Palabras clave: neutropenia febril; bacteriemia; epidemiología; resistencia microbiana; mortalidad.

Abstract

Background Febrile neutropenia (FN) is a serious complication in cancer patients. **Aim:** To describe the epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of patients with FN seen at the central emergency department of a university hospital in Buenos Aires between 2011 and 2023. **Patients and Methods:** Retrospective observational cohort study in patients older than 18 years with an absolute neutrophil count ≤ 500 cells/mm³. The bacteremia rate, antimicrobial resistance pattern, and mortality were analyzed. Clinical data were taken from electronic medical records. **Results:** The rate of clinically significant bacteremia was 10.5%, predominantly involving Gram-negative bacilli, with *Escherichia coli* being the most frequent microorganism. High resistance to quinolones and third-generation cephalosporins was observed, but minimal resistance to carbapenems. The median hospital stay was 8.3 days, and in-hospital mortality reached 31.1%. **Discussion:** The incidence of bacteremia in our cohort was similar to that reported in national studies. Mortality was high in patients with bacteremia. This study provides local data on the epidemiology in adults with FN. The findings underscore the need for early management and adjustment of empirical treatment according to local microbial resistance.

Keywords: febrile neutropenia; bacteremia; epidemiology; antimicrobial resistance; mortality.

Correspondencia a:

Martina Butinof
martina.butinof@hospitalitaliano.org.ar

Introducción

La neutropenia febril (NF) constituye una de las principales causas de morbilidad en el grupo de los pacientes oncológicos, siendo un efecto adverso relevante de su tratamiento¹. Se estima que afecta a 10-50% de los pacientes con neoplasias de órgano sólido (NOS) y hasta 80% de los oncohematológicos², con tasas de mortalidad que giran alrededor de 10% en la mayoría de los grupos³.

En los pacientes con NF, el rescate de microorganismos en hemocultivos oscila entre 10 y 32%^{5,6}. La presencia de bacteriemia se ha asociado a una mayor mortalidad^{1,6}. Históricamente, los bacilos gramnegativos han sido el tipo de bacteria más frecuentemente aislada⁷. Sin embargo, se han observado distintos cambios en la epidemiología global, fundamentalmente un giro hacia un predominio de rescates de bacterias grampositivas⁸⁻¹⁰, muchas de ellas asociadas a accesos venosos centrales¹¹, y un aumento de las tasas de resistencia microbiana^{12,13}. Los cambios constantes en la epidemiología en estos grupos de pacientes refuerzan la necesidad de obtener datos institucionales actualizados para guiar adecuadamente el tratamiento empírico de esta población.

Existen pocos estudios epidemiológicos en nuestra región sobre la población de pacientes con NF, siendo la mayoría cohortes brasileñas¹⁴⁻¹⁶ que reportaron bacteriemias entre 24 y 37%. Un estudio de 28 hospitales argentinos entre 2007 y 2012 mostró una incidencia de bacteriemia de 14%, con un predominio de bacilos gramnegativos¹⁷. Por otro lado, en un estudio en la ciudad de Córdoba entre los años 2000 y 2010, la incidencia fue de 23,7% con un mayor porcentaje de especies grampositivas¹⁸. Se requieren más datos epidemiológicos de esta población en un contexto nacional y regional. Objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de pacientes mayores de 18 años con NF que consultaron a la Central de Emergencias de Adultos de un Hospital Universitario en la Ciudad de Buenos Aires entre enero de 2011 y diciembre de 2023, enfocando en la tasa de bacteriemias clínicamente significativas, las tasas de resistencia microbiana, la latencia hasta el inicio de antibioterapia y la mortalidad en pacientes bacteriémicos.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio, ámbito y población

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva en un hospital de tercer nivel en Buenos Aires, Argentina, que cuenta con una Central de Emergencias de Adultos (CEA), que atiende aproximadamente 160,000 consultas anuales. La muestra consistió en pacientes con edad ≥ 18 años que acudieron a la CEA con valores de neutrófilos

≤ 500 céls./mm³ y en los que se detectó una bacteriemia tras la toma de hemocultivos dentro de las primeras 48 horas desde su ingreso, entre enero de 2011 y diciembre de 2023.

Recopilación de datos

Se recopilaron datos demográficos, de laboratorio y microbiológicos de los aislados bacterianos obtenidos de los hemocultivos. Toda la información se extrajo de la historia clínica electrónica (HCE) del hospital, permitiendo la obtención de variables de interés a través de bases de datos secundarias de alta calidad, facilitadas por el Departamento de Gestión para la Información, sin requerimiento de consentimiento informado por parte de los participantes, debido al uso de información retrospectiva desde registros. Además de los datos automáticos, se realizó una revisión manual de la HCE por parte de expertos para identificar el foco infeccioso en los episodios de NF. Se revisaron los hemocultivos tomados dentro de las primeras 48 horas del ingreso, junto con los resultados microbiológicos y los respectivos antibiogramas. También se analizaron otras muestras biológicas (urocultivos, retrocultivos) y las evoluciones de Infectología para determinar el foco infeccioso en cada caso.

La aprobación ética fue obtenida del Comité de Ética en la Investigación (CEPI) institucional (#8543) y el proyecto se llevó a cabo de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki¹⁹) para experimentos que involucran seres humanos. Todos los datos fueron tratados de manera confidencial y el acceso estuvo restringido únicamente a los investigadores involucrados.

Criterios de inclusión y definiciones operativas

Se definió a la neutropenia severa como un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 céls./mm³⁶. Dado que el registro de la fiebre en la HCE presentaba inconsistencias, se adoptó una definición operativa para clasificar a los casos como *neutropenia febril o neutropenia con foco*. Se incluyeron todos los pacientes que consultaron a la CEA con un RAN ≤ 500 céls./mm³ y en quienes se realizaron hemocultivos dentro de las primeras 48 horas. Esta estrategia se fundamenta en que las guías institucionales establecen la obtención de hemocultivos en todos los pacientes con NF o sospecha de infección, con una adherencia institucional elevada a dicha recomendación.

Las muestras de sangre para hemocultivos fueron inoculadas en botellas que permiten la recuperación de microorganismos aeróbicos (FAN® Aerobic, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) y anaeróbicos (FAN® Anaerobic, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Las mismas fueron incubadas en el equipo automatizado BacT/ALERT® blood system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Ante el hemocultivo positivo, según microorganismo observado

en la tinción de Gram, se sembró una alícuota en medios de cultivo estandarizados, propicios para el desarrollo de cada microorganismo. La identificación se llevó a cabo por desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF) Vitek® MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Las pruebas de sensibilidad se realizaron a través del sistema VITEK®2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). La bacteriemia clínicamente significativa (BCS) 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.

En el presente estudio, el término “retrocultivos” se refiere a la recolección de muestras obtenidas directamente de catéteres venosos centrales previamente implantados en el paciente. Este procedimiento permite identificar la presencia de microorganismos en dichas muestras y evaluar si existe una bacteriemia asociada al catéter.

Se definió el foco endovascular como las infecciones originadas en dispositivos intravasculares, incluyendo catéteres venosos centrales, Port-a-cath y otros accesos vasculares. La clasificación se realizó conforme a las definiciones de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), considerando el tiempo diferencial de positividad entre hemocultivos periféricos y retrocultivos como criterio diagnóstico.

Por el contrario, los microorganismos contaminantes se definieron como aquellos microorganismos típicos de la microbiota cutánea o ambiental, como *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* y *Bacillus* spp. Estos microorganismos fueron considerados contaminantes si solo se detectaron en un único hemocultivo y no se asociaron con signos clínicos de infección. Sin embargo, si se aislaron en múltiples hemocultivos o en pacientes con dispositivos intravasculares, y había evidencia clínica de infección, fueron clasificados como patógenos clínicamente significativos²⁰.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva, tomando como unidad de análisis a los episodios de consulta y no cada paciente individual, dado que los episodios de bacteriemia pueden repetirse en el mismo paciente en distintas internaciones. Las variables cuantitativas se reportaron como mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las variables categóricas se presentaron como frecuencia absoluta y relativa (porcentaje). Se calcularon intervalos de confianza de 95% (IC95%) utilizando una aproximación binomial de Clopper-Pearson. Los datos fueron almacenados en una base de datos Excel con acceso restringido y procesados con RStudio (versión 2023.12.1 Build 402) para el análisis estadístico.

Resultados

Entre enero de 2011 y diciembre de 2023, se registraron 2.967 consultas en la CEA correspondientes a 1.897 pacientes únicos, lo que indica que algunos pacientes tuvieron más de un episodio de consulta durante el período del estudio. En 69,7% de las consultas (n = 2.067) se realizaron hemocultivos dentro de las primeras 48 horas ante la sospecha de una infección. La tasa de BCS fue de 10,5% (IC95: 9,1-11,8%), lo que representa 216 consultas en la CEA (Figura 1). Por otro lado, la tasa de hemocultivos con contaminantes fue de 3,1% (IC95: 2,3-3,8%), con detección de una bacteria contaminante en 63 consultas.

En 29,6% de los episodios (n = 64) no se identificó un foco evidente de infección. El foco infeccioso más frecuente fue el abdominal, que representó 23,1% de los episodios (n = 50), seguido del foco respiratorio (17,1%) y urinario (13,9%), como se observa en la Tabla 1.

La mayoría de los rescates microbiológicos fueron monomicrobianos, aunque en 19,9% de los casos se aislaron dos o más microorganismos. Entre los microorganismos más frecuentes predominaron los bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli* el más común (41,7%), seguido

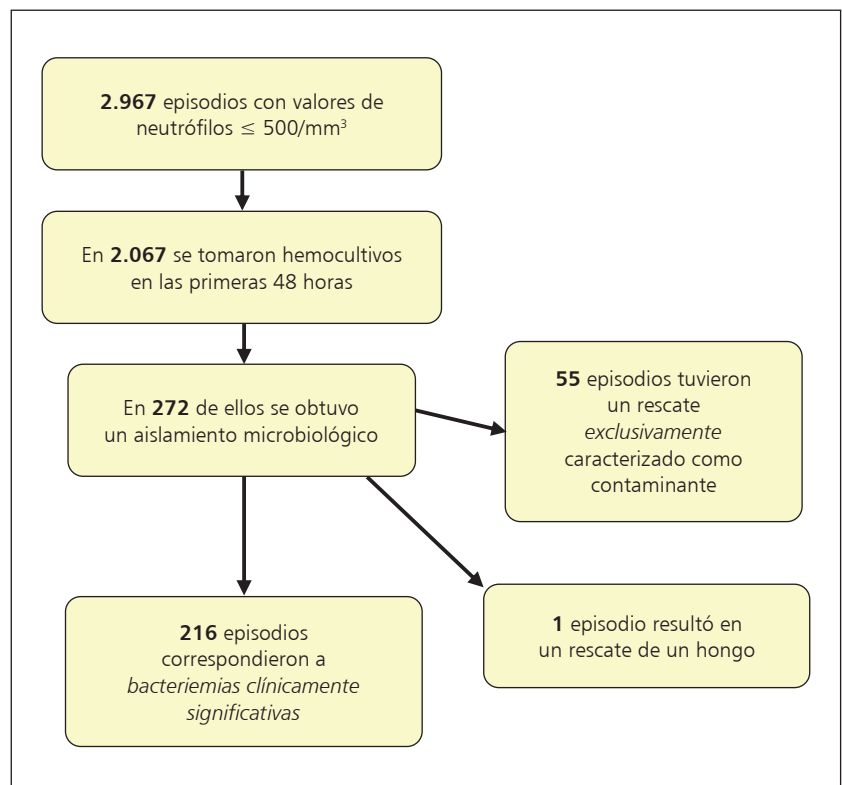


Figura 1. Diagrama de flujo de las consultas de pacientes con neutropenia severa que desarrollan una bacteriemia clínicamente significativa.

Tabla 1. Distribución de los focos infecciosos en pacientes neutropénicos con bacteriemias clínicamente significativas

Foco infeccioso	Porcentaje (n)
Bacteriemia sin foco	29,6% (64)
Foco abdominal	23,1% (50)
Foco respiratorio	17,1% (37)
Foco urinario	13,9% (30)
Foco en piel y tejidos blandos	10,2% (22)
Foco endovascular	6% (13)

por *Klebsiella pneumoniae* (18,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17,6%), como se muestra en la Figura 2. *Staphylococcus epidermidis* fue responsable únicamente de cuatro casos de bacteriemia asociados a infecciones por catéteres o piel y tejidos blandos.

Las cóceas en cadena fueron identificadas en 46 episodios (21,3%), con predominio de especies de *Streptococcus*, destacándose *S. pneumoniae*. Las bacteriemias causadas por *Staphylococcus aureus* representaron 5,6% de las BCS. La Figura 3 muestra la variación en la frecuencia absoluta de las bacteriemias más frecuentes a lo largo de los años.

La Figura 3 muestra la evolución de las bacteriemias más frecuentes en pacientes con NF a lo largo del periodo de estudio (2011-2023). Se observa que *E. coli* fue el microorganismo predominante en la mayoría de los años, con fluctuaciones en su frecuencia, presentando picos

en los años 2014, 2015 y 2020. *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa* exhibieron variaciones menores en su incidencia a lo largo del tiempo, sin una tendencia clara de aumento o disminución. En el caso de *S. aureus*, se registraron frecuencias bajas y relativamente estables en comparación con los bacilos gramnegativos.

En cuanto a los perfiles de resistencia antimicrobiana, 36,5% (n = 31) de las bacteriemias por *E. coli* mostraron resistencia a ciprofloxacina, mientras que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de 23,6% (n = 21) y a carbapenémicos solo de 3,3% (n = 3), todas estas con carbapenemasas de la clase A, tipo KPC. En bacteriemias por *K. pneumoniae*, la resistencia a ciprofloxacina alcanzó a 40% (n = 16), a cefalosporinas de tercera generación 31,6% (n = 12), y a carbapenémicos 5% (n = 2), una con mecanismo tipo KPC y la otra por NDM. En los aislados de *P. aeruginosa*, se detectó resistencia a carbapenémicos en un solo caso al igual que para la ciprofloxacina. (Figura 4).

La muestra incluyó 194 pacientes, la mediana de edad fue de 67 años (RIC 52-75), con un ligero predominio de varones (50,6%). Cincuenta por ciento (n = 97) de los pacientes presentaron una enfermedad oncohematológica como factor de riesgo predisponente para la neutropenia, siendo las leucemias mieloides agudas y el linfoma no Hodgkin las más frecuentes de este grupo. En 45,3% (n = 88) de los pacientes se identificó un tumor sólido, predominantemente carcinomas, como se detalla en la Tabla 2. Entre las comorbilidades evaluadas, hipertensión arterial fue la más frecuente, presente en 40,7% de los pacientes (n = 79), seguida por la diabetes mellitus en 11,9% (n = 23) y la enfermedad renal crónica en 9,8%

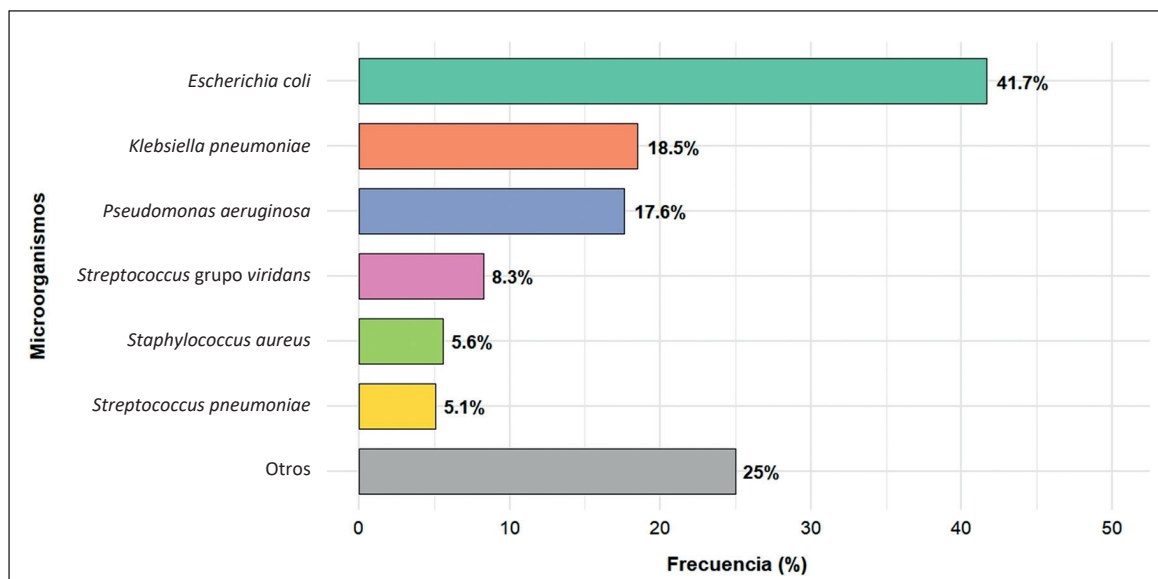


Figura 2. Distribución de los microorganismos más frecuentes en pacientes con neutropenia febril.

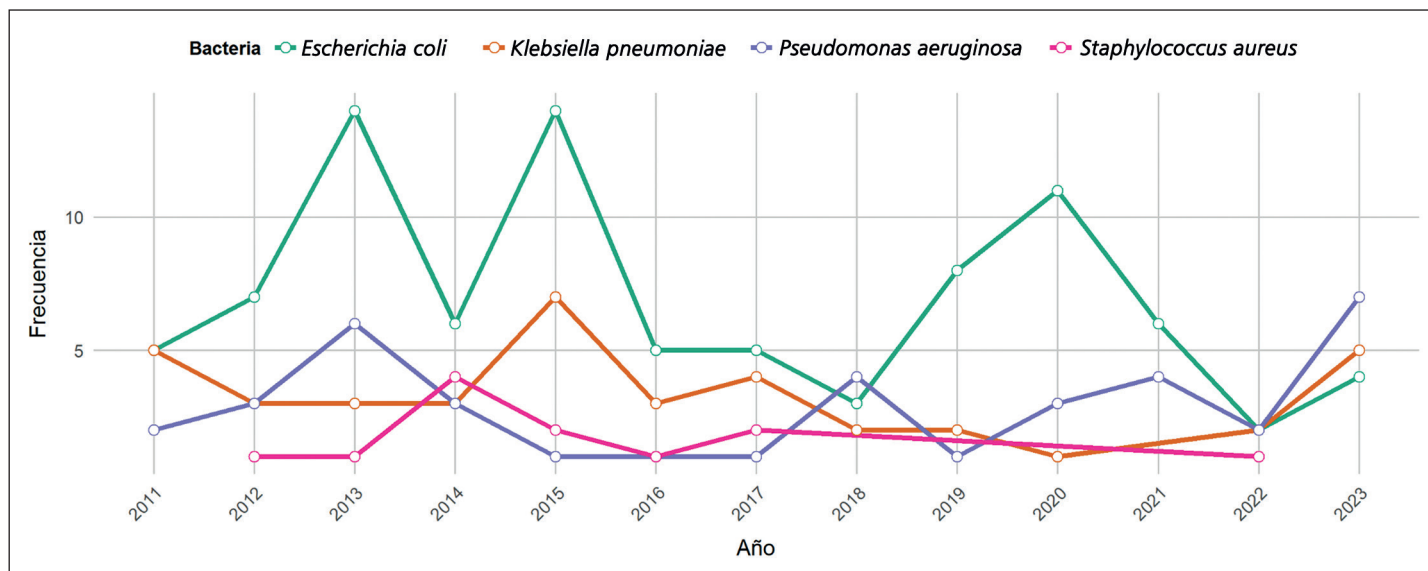


Figura 3. Evolución de las bacteriemias de los microorganismos más frecuentes a lo largo de los años.

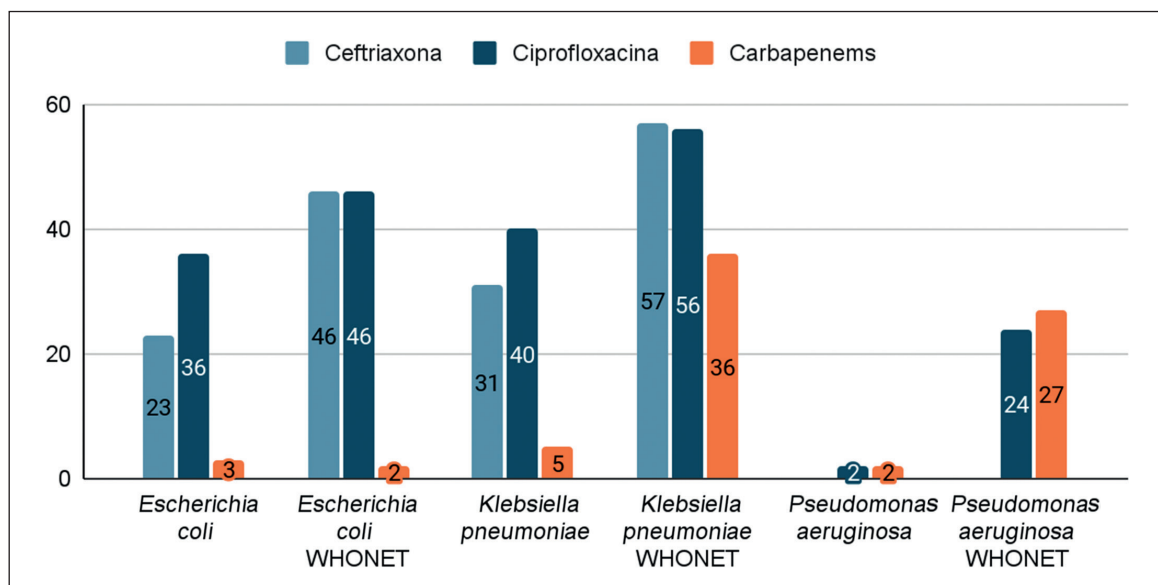


Figura 4. Tasas de resistencia antimicrobiana de bacilos gramnegativos en bacteriemias clínicamente significativas.

(n = 19). Las comorbilidades prevalentes se detallan en la Tabla 3.

El 90,7% de las consultas con BCS (n = 196) requirieron hospitalización, y cuatro pacientes (1,9%) fallecieron durante su estancia en la guardia. Los pacientes con BCS que no resultaron hospitalizados recibieron el rescate luego del alta. En estos casos por protocolo hospitalario, los pacientes fueron contactados y reevaluados en la central de emergencias. Entre los hospitalizados, la mediana de

días de internación fue de 8,3 días (RIC 4,8-14,7), sin variaciones significativas a lo largo de los años (Figura 5). Un 21,9% de las hospitalizaciones (n = 43) requirieron cuidados en unidades de terapia intensiva. La tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con BCS fue de 31,1% (IC95: 22,2-34,2%).

El antimicrobiano más frecuentemente administrado en las primeras 48 horas fue piperacilina/tazobactam, utilizado en 60,2% de las consultas (n = 130), seguido de

Tabla 2. Enfermedad de base más frecuentes de neutropenia en los pacientes que desarrollaron una bacteriemia clínicamente significativa

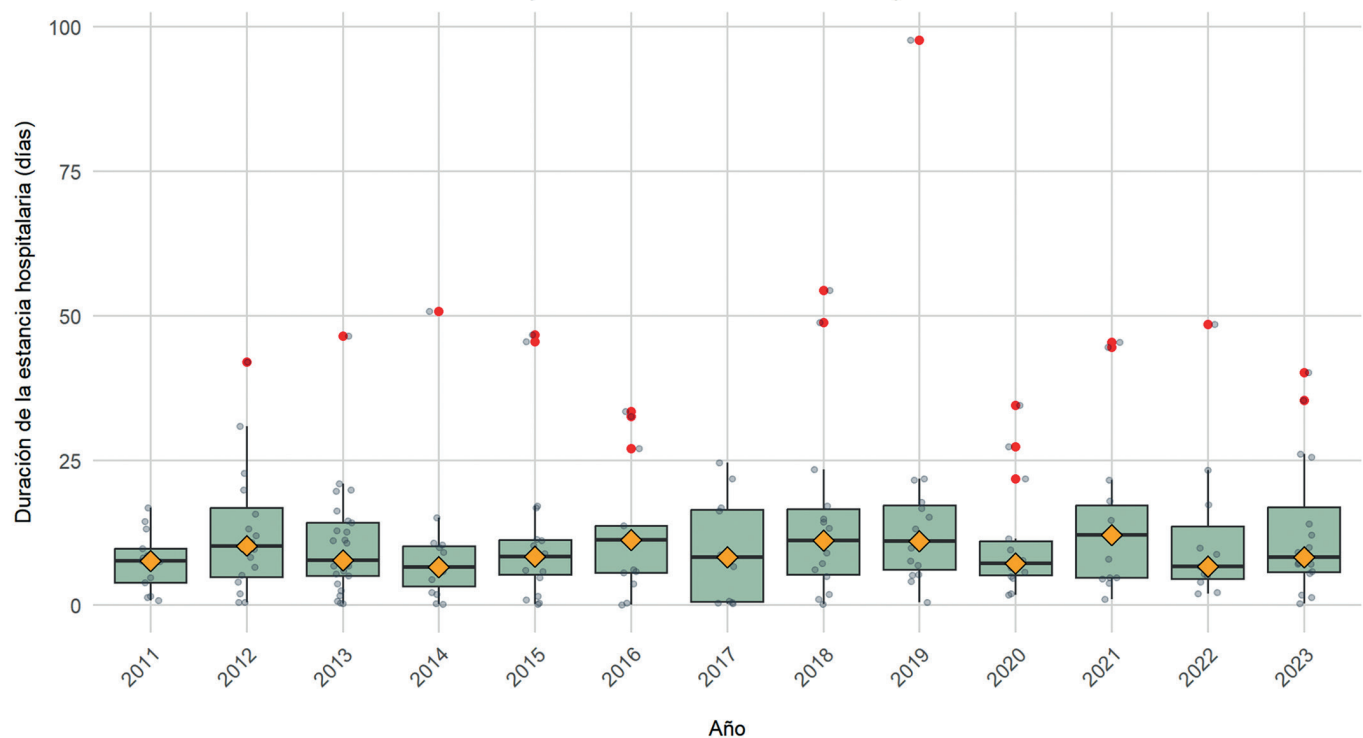
Enfermedad basal	Porcentaje (n)
Tumor sólido	45,4% (88)
Leucemia mieloide aguda	17,5% (34)
Linfoma no Hodgkin	17,5% (34)
Discrasia de células plasmáticas	7,7% (15)
Sin enfermedad oncológica evidente	4,6% (9)
Leucemia crónica	3,6% (6)
Leucemia linfoblástica aguda	1,5% (3)
Síndrome mielodisplásico	1,5% (3)
Linfoma de Hodgkin	0,5% (1)

Tabla 3. Comorbilidades más frecuentes en los pacientes con neutropenia febril bacteriémicos

Comorbilidad	Frecuencia % (n = 194 pacientes)
Hipertensión arterial	40,7% (79)
Diabetes mellitus	11,9% (23)
Enfermedad renal crónica	9,8% (19)
Enfermedad coronaria	6,2% (12)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4,1% (8)
Cirrosis hepática	2,1% (4)
Demencia	1,5% (3)

Mediana de la duración de la estancia hospitalaria (LOS) a lo largo de los años

Comparación de la mediana de LOS por año

**Figura 5.** Duración de la estancia hospitalaria (LOS) a lo largo de los años.

vancomicina (44,4%, n = 96) y amikacina (43,9%, n = 5). Las combinaciones iniciales de antimicrobianos más frecuentes fueron piperacilina/tazobactam más vancomicina en 8,3% de los pacientes, piperacilina/tazobactam más amikacina en 7,4%, e imipenem más vancomicina en 5,6%. La mediana de tiempo hasta la administración del primer antimicrobiano fue de 2 horas (RIC 0,7 - 4,2). La tasa de administración del primer antimicrobiano correcto fue de 85,6% (IC95 80,9 - 90%) (Tabla 4).

Discusión

Este estudio se desarrolló con el objetivo de describir la epidemiología y las características microbiológicas de los pacientes que ingresaron a la CEA con NF entre enero de 2011 y diciembre de 2023. En nuestro estudio, la proporción de rescates en hemocultivos fue de 10,5% (IC95 9,1-11,8%), que resulta similar a lo reportado por Al-Tawquif y cols.¹, y que se encuentra dentro de los parámetros históricamente informados por la mayoría de los estudios, entre 10 y 30%^{5,22}. A nivel regional, la incidencia fue menor a la informada por algunos estudios realizados en Brasil en 2014, 2019 y 2023¹⁴⁻¹⁶, que presentaron porcentajes de bacteriemia entre 24,8 y 37,4%. En cuanto al ámbito nacional, la incidencia de bacteriemia en nuestro estudio fue similar a la documentada por Parodi y cols.¹⁷, pero inferior a la reportada por Trucchia¹⁸ y Demaría y cols.²³.

En nuestra población se observó una tasa de contaminantes de 3,1%. Nuestro estudio es uno de los pocos que midió esta proporción. Este valor se encuentra levemente por encima del límite recomendado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias, el que es de 3%²⁴.

Se observó un predominio de bacilos gramnegativos (77,7%), en línea con lo documentado por otros estudios nacionales y regionales. El patrón de distribución se mantuvo estable a lo largo de todo el período del estudio. Algunos estudios internacionales han descrito un giro hacia un predominio de cóceas grampositivas^{14,22,25}. Sin embargo, otras publicaciones recientes han reportado un nuevo giro en los últimos años hacia los bacilos gramnegativos²⁶. Más aún, el estudio qatari de El Omri y cols., muestra un claro predominio de bacilos gramnegativos²⁷. Nuestro estudio, a lo largo de los 13 años que se analizaron retrospectivamente, no mostró cambios significativos de esta distribución. Una de las razones detrás de este predominio podría ser la alta proporción de casos de foco abdominal y urinario, que en conjunto representaron más de 35% de los casos.

La bacteria más frecuentemente aislada fue *E. coli*, en 41,7% de los cultivos. La sensibilidad *in vitro* de la misma a quinolonas fue baja, situándose en 63,5%. A

Tabla 4. Utilización de antimicrobianos en las primeras 48 horas desde la consulta a la central de emergencias de adultos

Antimicrobiano	Porcentaje (n)
Piperacilina/tazobactam	60,2% (130)
Vancomicina	44,4% (96)
Amikacina	44% (95)
Imipenem	21,3% (46)
Meropenem	20,4% (44)
Ceftriaxona	11,1% (24)
Amoxicilina/sulbactam	6,5% (14)
Ciprofloxacina	5,6% (12)
Ceftazidima	3,7% (8)
Cefazolina	1,9% (4)
Colistina	1,9% (4)
Daptomicina	1,4% (3)
Linezolid	1,4% (3)

pesar de las medidas hospitalarias para disminuir el uso de las quinolonas, no se ha observado un aumento de su actividad *in vitro* en los últimos años, de manera similar a lo observado en el último reporte de la Red Whonet²⁸. Esta es una red nacional de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, que provee información acerca de los perfiles de resistencia de patógenos hospitalarios y de la comunidad. Se comparan los resultados encontrados con esta red. Un poco mayor resultó la sensibilidad *in vitro* a cefalosporinas de tercera generación, que con 76,4% se ha mostrado relativamente estable a lo largo del tiempo en nuestra muestra. La resistencia a carbapenémicos fue escasa. Estos hallazgos están en sintonía con lo reportado en estudios nacionales y regionales^{18,23,25} y con los reportes de resistencia informados por el Laboratorio Nacional de Referencia²⁸. *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo bacilo gramnegativo en frecuencia y presentó mayores tasas de resistencia. Si bien presentó, en general, buenas tasas de sensibilidad a carbapenémicos, la resistencia a ciprofloxacina y ceftriaxona fue alta. No obstante, no se observó la tendencia nacional de aumento de la resistencia a los carbapenémicos²⁸, aunque el número de casos puede ser muy pequeño en nuestra muestra para sacar conclusiones al respecto. *Pseudomonas aeruginosa*, el tercer bacilo gramnegativo en frecuencia, mostró tasas aceptables de susceptibilidad *in vitro* tanto a quinolonas como carbapenémicos, e inclusive, superiores a las reportadas en los informes de la Red Whonet²⁸.

En cuanto a las enfermedades predisponentes, si bien hubo un predominio de pacientes oncohematológicos

(50%), la proporción encontrada fue mucho más pareja que en otras publicaciones nacionales e internacionales, que reportaron proporciones entre 72 y 86%^{15,23,25}. La edad de nuestra población podría constituir un motivo de relevancia que explique la mayor proporción de NOS que hemos encontrado. En este sentido, la mediana de edad de nuestra población fue de 67 años, muy por encima de las reportadas en los estudios citados, que estuvieron entre 40 y 46 años. Sin embargo, la rama prospectiva del estudio de Trucchia y cols., que informó un promedio de edad de 56 años, mostró a su vez una proporción más equilibrada entre oncohematológicos y NOS (58 y 42%, respectivamente)¹⁸. Por otro lado, esta mediana de edad superior, en conjunto con la coexistencia de neoplasias hematológicas con NOS en algunos pacientes, demuestra la mayor comorbilidad de nuestra muestra.

La mediana de internación fue de 8,3 días. Este dato resulta menor en comparación con el estudio de Rosa y cols.¹⁵, donde la mediana fue de 16 días, y con lo reportado por Demaría y cols. con una mediana de 28 días²³. El tiempo de internación se ha descrito como marcador de gravedad y de uso de recursos hospitalarios en esta población²⁹. Un tiempo de internación mayor se asocia con un aumento del riesgo de infecciones por microorganismos multirresistentes. A su vez, una estancia hospitalaria prolongada influye negativamente sobre los recursos hospitalarios y los costos asociados a los cuidados de la salud. A lo largo del período de estudio no se observaron diferencias significativas en este valor. Una de las razones que podría influenciar este dato es la elevada tasa de mortalidad que se observó en nuestra población. La mediana de días se mantuvo estable a lo largo de todo el tiempo del estudio, sin verse un cambio significativo a partir del cambio de las guías hospitalarias del 2018, que disminuyó el tiempo de antibioterapia desde 10-14 días a 5-7 días.

La tasa de mortalidad de los pacientes con BCS fue de 30,1%. Este valor es mayor al reportado en la mayor parte de los estudios mencionados. Sin embargo, la mayoría de estos exploran la mortalidad en pacientes con NF con o sin bacteriemia. En los estudios que reportan mortalidad en pacientes bacteriémicos, como el de Al-Tawquif y cols., la presencia de bacteriemia se asoció significativamente con una mayor mortalidad (24,4 vs 12,4%; $p = 0,016$)¹. Por otro lado, existen otros factores que pueden haber influido en este valor. Un estudio de Chumbita y cols., analizó distintos factores de riesgo para mortalidad en pacientes con NF bacteriémica³⁰. Tanto la edad avanzada como la presencia de *shock* séptico y de falla renal aguda fueron identificados como factores de riesgo para mortalidad. En nuestro estudio, la mayor mediana de edad podría haber influido. Sin embargo, no se analizaron específicamente como factores de riesgo para mortalidad en el mismo.

El tiempo transcurrido hasta la administración del antimicrobiano (TTA) se ha propuesto como otro marcador de calidad de atención en NF. Es bien reconocido que el retraso en la administración del antimicrobiano en sepsis y *shock* séptico se asocia a un aumento de la mortalidad³¹. En la población de neutropénicos febriles, Rosa y cols., en 2014 demostraron que cada hora de retraso en la administración se asociaba a un aumento de la mortalidad de 18% y que la mortalidad era menor cuando el TTA era menor a 30 minutos³². A diferencia de aquél, en nuestro estudio los pacientes no se encontraban internados, sino que consultaban a la Central de Emergencias, por lo que su valor de neutrófilos no era conocido hasta obtener el resultado del laboratorio. Esto se asoció a un mayor retraso en la administración del antimicrobiano. El TTA reportado fue de 2,1 horas, que resulta superior a los 60 minutos recomendados en la mayoría de los centros³³. Consideramos fundamental el desarrollo de protocolos institucionales para asegurar una rápida administración del antimicrobiano en esta población.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas y debilidades. Entre las fortalezas, se destaca el gran tamaño muestral, comparado con estudios similares, y la alta calidad de los datos, los cuales son confiables gracias al uso de la HCE y la revisión manual de la sensibilidad *in vitro* a los antimicrobianos y del foco infeccioso. Sin embargo, su diseño observacional y retrospectivo introduce limitaciones inherentes a este tipo de estudios, como la posibilidad de sesgos de selección y clasificación. Una limitación adicional es que, a pesar de la robustez en la calidad de los datos, este es un estudio unicéntrico, lo que podría limitar la generalización de los resultados. Además, aunque utilizamos un criterio numérico para definir la inclusión de pacientes con neutropenia, este enfoque puede excluir a aquellos con neutropenias funcionales, lo cual es una limitación importante.

Otro aspecto a considerar es que, junto a la neutropenia, el segundo criterio de inclusión fue la toma de hemocultivos en CEA. Esto se debe, en parte, a que el registro de la temperatura en el servicio de urgencias es inconsistente. Sin embargo, nuestro centro cuenta con guías de manejo del paciente neutropénico actualizadas, que recomiendan la toma de hemocultivos ante cualquier sospecha de infección en pacientes con neutropenia. Aun así, la realización sistemática de hemocultivos en todos los pacientes neutropénicos con fiebre podría introducir un sesgo hacia aquellos pacientes más graves, ya que tienden a ser más exhaustivamente evaluados. Por último, no disponemos de datos sobre *scores* específicos para la evaluación de la gravedad de la neutropenia, como el MASCC o el CISNE, lo que podría haber aportado información adicional sobre el pronóstico de los pacientes.

Conclusión

Este estudio aporta evidencia valiosa sobre la epidemiología de las bacteriemias en pacientes con NF que consultan a una central de emergencias. A pesar de las limitaciones inherentes a su diseño observacional y unicéntrico, los resultados obtenidos permiten mejorar el

conocimiento sobre los patrones de bacteriemia, resistencia antimicrobiana y desenlaces clínicos en esta población de alto riesgo. Estos hallazgos subrayan la importancia de mantener guías clínicas actualizadas y refuerzan la necesidad de una vigilancia continua para optimizar el manejo terapéutico de los pacientes neutropénicos en contextos críticos.

Referencias bibliográficas

- Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, AlWali E, Abozeid M, Arabi Y, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: a ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health*. 2019; 12(3): 364-6. doi: 10.1016/j.jiph.2018.10.005
- Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(Suppl 1): S32-S37. doi: 10.1086/383050.
- Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Extremera N, Martin A, Garcia Vicente AM, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(5): 465-71. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2347.
- Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. PMID:36767384.
- Klastersky J, Ayme L, Maertens J, Lagrou K, Meunier F, Vandenbroucke D, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(Suppl 1): S51-S59. PMID:17854768.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh M, 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; 52(4): e56-e93. doi: 10.1093/cid/cir073.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL, Murray PR, Rosenthal KS. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Health Sciences; 2019. ISBN:978-0323482554.
- Johansson PJ, Sternby E, Ursing B. Septicemia in granulocytopenic patients: a shift in bacterial etiology. *Scand J Infect Dis*. 1992; 24(3): 357-60. PMID:1603187.
- Diaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiology of infections in neutropenic patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(Suppl 5): S7-S13. PMID:16466928
- Holland TL, Fowler VG Jr, Shelburne SA 3rd. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(Suppl 5): S331-S334. doi: 10.1093/cid/ciu676.
- Raad I, Chaftari AM, Ziakas P, Tarrand J, Hachem R, Rolston K, et al. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(Suppl 5): S340-S343. doi: 10.1093/cid/ciu672.
- Hansen BA, Wendelbo O, Bruserud O, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia: epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020; 12(1): e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009.
- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update. *Virulence*. 2016; 7(3): 280-97. doi: 10.1080/21505594.2016.1140919.
- Prevalence of bloodstream infection pathogens in hemato-oncological patients and predictors of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections during febrile neutropenia. *Braz J Infect Dis* 2023; 27(2): 102758. doi: 10.1016/j.bjid.2023.102758.
- Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2014; 9(10): e108969. doi: 10.1371/journal.pone.0108969.
- Guarana M, Nucci M, Nouer SA, Toledo P, Oliveira KGB, Costa S, et al. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(11): e01250-19. doi: 10.1128/AAC.01250-19.
- Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, Allione A, Frattini S, Petrosillo N, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0224299. doi: 10.1371/journal.pone.0224299.
- Trucchia RE. Modelo predictivo de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles [Internet]. 2015 [cited 2024 Aug 13]; Disponible en: https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/6173/trucchia_rosana_edith.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the-art. *Front Microbiol*. 2016; 7: 1911. doi: 10.3389/fmicb.2016.01911.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1): 1-45. doi: 10.1086/599376.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in US hospitals. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(9): 1103-10. doi: 10.1086/374645.
- Demaria MC, Parodi R, Consiglio F. Neutropenia febril. Estudio descriptivo de 54 episodios en un hospital de alta complejidad [Internet]. [cited 2024 Aug 13]; Disponible en: <https://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/maria-cecilia-demaria.pdf>
- Ramirez Gallego P, Gordón Sahuquillo M. Antisepsis for blood culture extraction. Blood culture contamination rate. *Med Intensiva*. 2019; 43(Suppl 1): S31-S34. doi: 10.1016/j.medint.2018.12.006.
- Joudeh N, Sawaf A, Abu Taha A, Barghouthi R, Almousa I, Shehadeh F, et al. Epidemiology and source of infection in cancer patients with febrile neutropenia: an experience from a developing country. *BMC Infect Dis*. 2023; 23(1): 1-12. doi: 10.1186/s12879-023-08019-7.
- Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27(2): 200-10. doi: 10.1097/QCO.0000000000000040.
- El Omri H, Padmanabhan R, Taha RY, Haq MU, Kohli R, Mahajan A, et al. Dissecting bloodstream infections in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a decade-long single-center retrospective observational study (2009-2019). *J Infect Public Health*. 2024; 17(1): 152-62.

- doi: 10.1016/j.jiph.2023.10.015.
28. Argentina RW. Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos – Red WHONET Argentina – Tendencia 2013-2023 parcial [Internet]. Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos – Red WHONET Argentina – Tendencia 2013-2023 parcial. [cited 2024 Aug 17]; Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/wp-content/uploads/2024/05/Vigilancia-Nacional-de-la-Resistencia-a-los-Antimicrobianos-Red-WHONET-Argentina-Tendencia-2013-2023-parcial.pdf>
29. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Murthy V, Arheart KL, Capra AM, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ.* 2013; 16(6): 720-35. doi: 10.3111/13696998.2013.812203.
30. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Aguado JM, Domingo-Domenech E, Carratalà J, et al. Impact of empirical antibiotic regimens on mortality in neutropenic patients with bloodstream infection presenting with septic shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(8): e01744-21. doi: 10.1128/AAC.01744-21.
31. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(6): 1589-96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
32. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(7): 3799-803. doi: 10.1128/AAC.02484-14.
33. McCavit TL, Winick N, Slayton WB, Seif AE, Kamath KR, Elafros MA, et al. Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: a survey of pediatric oncology centers. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58(2): 303-5. doi: 10.1002/pbc.23137.