Riesgo de infección en pacientes oncológicos colonizados por bacterias BLEE y EPC.

Omar Armando Gutiérrez Durán.

Universidad de Caldas
Facultad de ciencias para la salud, Departamento de Salud pública
Manizales, Colombia
2021

Universidad de Caldas

Riesgo de infección en pacientes oncológicos colonizados por bacterias BLEE y EPC.

Omar Armando Gutiérrez Durán.

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en epidemiología

Director (a):
MD. Esp. Medicina interna, Esp. Enfermedades infecciosas, Julián Andrés Hoyos Pulgarín

Universidad de Caldas
Facultad ciencias de la salud, Departamento de salud pública
Manizales, Colombia
2021

Agradecimientos

Esta tesis tiene como mentor y maestro al Dr. Julián Andrés Hoyos Pulgarín, un espíritu académico incansable, maestro innato, humano de admirar, a él gracias por ser participe de esta investigación y por cultivar la pasión por la infectología en mí.

Resumen

La prevalencia de microorganismos multirresistentes es un problema de salud pública que continúa creciendo a nivel global. Existe una población principalmente susceptible de ser colonizada y posteriormente infectarse y son los pacientes oncológicos. El objetivo de este estudio es identificar las características clínicas y patológicas de los pacientes oncológicos y su relación con la infección con microorganismos productores de BLEE y EPC. Se condujo un estudio retrospectivo y de carácter analítico entre el primero de enero de 2019 hasta el 30 de junio de 2020 en tres unidades hematooncológicas. 3315 pacientes de los cuales 217 (6.5%) se encontraban colonizados por microorganismos productores de BLEE y EPC, de estos 106/217 (48.8%) presentaron al menos un episodio de infección, el microorganismo más frecuentemente aislado fue Klebsiella Pneumoniae 29/106 (27.4%). De los infectados 18/106 (17%) presentaron infección por el mismo microorganismo colonizador. La mucositis (P=0.002), edad mayor a 65 años (p=0.041), la hipoalbuminemia (p<0.01), la neutropenia (p<0.01) y la presencia dispositivos invasivos (p<0.01) demostraron una relación con el desarrollo de infección. La presencia de hipoalbuminemia (OR 3.3, IC 1.5-7.1, P<0.01), dispositivos invasivos (OR 5.8, IC 3.0-11.4, P<0.01) y neutropenia (OR 4.1, IC 1.5-11.4, P<0.01) predicen el desarrollo de infecciones.

Palabras clave: Colonización, bacterias multidrogorresistentes, infección sanguínea, neoplasias, neoplasias hematológicas.

Abstract

The prevalence of multi-resistant microorganisms is a public health problem that continues to grow globally. There is a population that is mainly susceptible to being colonized and subsequently infected, and these are cancer patients. The objective of this study is to identify the clinical and pathological characteristics of cancer patients and their relationship with infection with ESBL and CPE producing microorganisms. A retrospective and analytical study was conducted between January 1, 2019 and June 30, 2020 in three hemato-oncological units. 3315 patients of which 217 (6.5%) were colonized by microorganisms producing ESBL and CPE, of these 106/217 (48.8%) had at least one episode of infection, the most frequently isolated microorganism was Klebsiella Pneumoniae 29/106 (27.4%). Of those infected, 18/106 (17%) presented infection by the same colonizing microorganism. Mucositis (P = 0.002), age over 65 years (p = 0.041), hypoalbuminemia (p <0.01), neutropenia (p <0.01) and the presence of invasive devices (p <0.01) demonstrated a relationship with development of infection. The presence of hypoalbuminemia (OR 3.3, CI 1.5-7.1, P <0.01), invasive devices (OR 5.8, CI 3.0-11.4, P <0.01) and neutropenia (OR 4.1, CI 1.5-11.4, P <0.01) predict the development of infections.

Keywords: Colonization, multidrug resistant bacteria, bloodstream infections, neoplasms, hematologic neoplasms.

Tabla de contenido

1.Resumen
2.Introducción
3.Planteamiento del problema y justificación
5.Objetivos
6.Metodología
7.Resultados
8.Discusión
9.Conclusiones
10.Bibliografía
11.Anexos

Introducción

El descubrimiento de los antibióticos ha sido uno de los avances científicos más significativos de la medicina moderna, así como vivimos en la era antibiótica es fácil asumir que estos estarán disponibles permanentemente, este pensamiento ha llevado a la humanidad al uso indiscriminado de los mismos y a la creciente resistencia antibiótica. Como respuesta a esto las bacterias han desarrollado mecanismos de resistencia antibiótica lo que les ha otorgado rasgos resistentes y con esto la aparición de las bacterias multidrogorresistentes (MDR). (1) Entre estas bacterias resaltan cuatro grupos los cuales están determinados por su patrón de resistencia antibiótica, el Estafilococo aureus meticilino resistente (SARM), las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) y el Acinetobacter Baumanii multirresistente (ABMR). (1) (2)

Estas bacterias especialmente las gram negativas, encontraron como reservorio el tracto gastrointestinal, los pacientes que tienen estas bacterias en su intestino pasan a ser portadores asintomáticos y se consideran como colonizados. La colonización por bacterias BLEE y EPC se define como el aislamiento de estos gérmenes en muestras tomadas por hisopado rectal. (3) Existe una población principalmente susceptible para ser colonizada y son los pacientes oncológicos, dentro de las circunstancias que los hace más susceptibles de ser colonizados está incluido la inmunodeficiencia propia inducida por el cáncer, el uso de quimioterapia citotóxica y el uso de antibioticoterapia de amplio espectro de forma continua y frecuente. Todos estos escenarios llevan al paciente oncológico a desarrollar un fenómeno a nivel gastrointestinal conocido como disbiosis, el cual consiste en una disrupción del microbioma intestinal. Esto hace que el tracto gastrointestinal pierda la capacidad de contención de los bacterias comensales que normalmente lo ocupan, se debilita la mucosa y se pierde la barrera gastrointestinal y por último lleva a la ocurrencia de un fenómeno conocido como translocación bacteriana, consistente en el paso de las bacterias desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica y posterior aparición de un proceso infeccioso.(4) Las cifras de los diferentes estudios discrepan ostensiblemente, algunos muestran riesgos de infección que oscilan entre el 10-16.5%, otros estudios hablan de 6.5% en población Italiana y algunos con cifras más distantes de hasta un 30% . Por otro lado, existen datos asociados que enmarcan la verdadera importancia de este fenómeno, entre ellos tenemos el aumento de la estancia hospitalaria que se dobla en la mayoría de

los pacientes, el aumento de las complicaciones y el ascenso de la mortalidad entre un 30-50% (3). Los pacientes que se encuentran colonizados tienen riesgo de desarrollar una infección clínica manifiesta, existen diversos síndromes clínicos por los cuales se puede manifestar, las distintas series demuestran que la mayoría de las infecciones se presentan en forma de bacteriemia y los focos más frecuentemente identificados son el pulmonar y el gastrointestinal, suelen ser infecciones mono-microbianas pero pueden no serlo. La literatura ha buscado identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección clínica en los pacientes colonizados pudiendo encontrar entre los más frecuentes las comorbilidades, neutropenia, diarrea, choque, uso de antibioticoterapia previa en los últimos 30 días y recuento elevado de leucocitos, en contraste con esto se evidenció la adecuada selección de tratamiento antibiótico como un factor protector. (5)

Ante las circunstancias clínicas que acarrea la colonización gastrointestinal por bacterias gram negativas multidrogorresistentes (BGN MDR), el riesgo de infección, y el subsecuente aumento de las complicaciones derivadas, se han planteado alternativas farmacológicas que buscan erradicar el estado de portador mediante la descolonización con antibioticoterapia oral. Se han propuesto esquemas con gentamicina y colistina oral que en algunos estudios han demostrado reducción del estado de portador de hasta un 50% aunque las cifras muestran resultados valiosos, las sociedades europeas de enfermedades infecciosas no recomiendan la descolonización como una práctica estandarizada debido al incremento de la resistencia observado posterior a su implementación. (3) (6)

1. Planteamiento del problema y justificación

La prevalencia de microorganismos multirresistentes es un problema de salud pública que continúa creciendo a nivel global y genera una significativa la morbilidad y mortalidad. En esta tendencia están resaltadas las enterobacterias, una familia de bacterias gram negativas responsables de una gran variedad de infecciones asociadas a la salud. En las bacterias gram negativas el principal componente de la resistencia son las betalactamasas, un grupo de enzimas que hidrolizan los antibióticos betalactámicos y que se expande rápidamente. La resistencia fenotípica de las enterobacterias productoras de carbapenémicos proviene de dos mecanismos principales la actividad de las betalactamasas combinadas con mutaciones estructurales y la producción de enzimas carbapenemasas que hidrolizan los carbapenémicos. De estos previos mecanismos es importante resaltar que tanto las BLEE como las AMPc son capaces de conferir a las bacterias el patrón de carbapenemasas cuando se combinan con algunas mutaciones y cuando se combinan con otros mecanismos de resistencia como son el cierre de porinas y la presencia de bombas de expulsión o alteración del sitio blanco, de allí la importancia de conocer el estado de colonización de los pacientes. (7)

La primera identificación de genes inductores de carbapenemasas fue a mediados de 1980, el grupo enzimático capaz de hacerlo fue inicialmente denominado como metalo -enzimas, de igual forma, el primer reporte de bacterias BLEE se realizó en Europa específicamente en Alemania. (7) El primer foco de transmisión de carbapenemasas se identificó en Okazaki Japón en 7 hospitales y fue un brote secundario a transmisión mediada por plásmidos. Entre finales de los noventa y inicio de la primera década del 2000 Italia, Francia y Grecia fueron epicentro de los nuevos brotes de bacterias productoras de carbapenemasas, Grecia ha experimentado una de las más altas tasas de resistencia debidas a estas enzimas que oscilan en un 30% de prevalencia en hospitales y hasta un 60% en las unidades de cuidado intensivo, Francia no solo fue epicentro de bacterias EPC en la misma década de los noventas las infecciones intrahospitalarias por Klebsiella pneumoniae BLEE alcanzaron

hasta un 35% de los casos . En América, Estados Unidos es uno de los principales afectados con una prevalencia entre el 28.6 y el 33% de genes EPC en poblaciones de Klebsiella pneumoniae. En Latinoamérica Colombia fue el primer país en reportar la presencia de bacterias EPC, seguido de Argentina, Chile y México, la mayor prevalencia de EPC en Latinoamérica la tiene Colombia seguido de cerca por Brasil que además presenta alta prevalencia de infecciones por bacterias BLEE con hasta un 60% de las infecciones causadas por Klebsiella pneumoniae. (8)

La colonización por bacterias multidrogorresistentes en pacientes oncológicos es una problemática activa y prevalente, se describe que estos pacientes presentan riesgo de infectarse entre un 14.1 y 15.6% con el mismo germen aislado en el hisopado rectal lugar donde se identifica la colonización. Los principales gérmenes aislados son enterobacterias que presentan patrones de resistencias tipo BLEE y EPC. (3) La descolonización se ha planteado como una alternativa terapéutica a esta problemática, pero inclusive las sociedades europeas de enfermedades infecciosas no lo recomiendan como una solución apropiada o una práctica clínica estandarizada. (6) Es una entidad de principal presentación en los pacientes con neoplasia hematológica pero no discrimina los pacientes con neoplasias sólidas. Se ha descrito que estos pacientes presentan mayor cantidad de complicaciones, mayor estancia hospitalaria y aumento en la mortalidad, cabe resaltar la importante relación entre la infección y la mortalidad representada con un ascenso hasta del 10% en los pacientes infectados, los estudios europeos discrepan de la mortalidad mundial e incluso describen mortalidades del 30 al 75% (3) (5), motivo por el cual el conocer el estado de colonización, germen aislado, patrón de resistencia y el riesgo de presentar infección se hace una herramienta fundamental a la hora de proponer acciones de prevención y terapéutica antibiótica para impactar en morbilidad y mortalidad de esta población. De igual manera se busca llegar a la identificación de factores clínico-patológicos relacionados con el desarrollo de la infección para su prematura intervención.

Con la respuesta a este interrogante en investigación se puede dar pie a diferentes caminos. Considerar y entender el comportamiento de la colonización bacteriana en pacientes oncológicos es una herramienta indispensable en la terapéutica del paciente intrahospitalario sometido a quimioterapia citotóxica, las series muestran y existe la evidencia científica suficiente para entender que las complicaciones infecciosas son una altísima carga de morbilidad y mortalidad de estos pacientes, empeorando considerablemente su pronóstico. Sí logramos entender cómo se comporta la colonización

por enterobacterias MDR y el riesgo potencial que tienen estos pacientes de infectarse se puede incidir en todas las aristas que contiene este riesgo para posteriormente incurrir en su intervención. El alcance de este proyecto busca acotar de forma más precisa cuáles serían las herramientas necesarias para prevenir dicho riesgo de infectarse y proponer medidas más estandarizadas para proceder a su intervención.

Detrás de toda esta problemática previamente enmarcada, la resistencia antibiótica, la colonización bacteriana y el riesgo de infección se convierte en una interrogante que merece ser cuestionada y por ende incursionada en el camino de su respuesta, argumentos de los que se deriva la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es la relación entre las características clínico-patológicas y el riesgo de infección en los pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y EPC en unidades oncológicas durante los años 2019-2020?

1.1 Objetivo general

Determinar la relación entre las características clínico-patológicas y el riesgo de infección en los pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y EPC en unidades oncológicas durante los años 2019-2020

1.2 Objetivos específicos

Identificar variables predictivas para riesgo de infección en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y EPC.

Describir la relación entre el tipo de neoplasia hematológica o sólida con el desarrollo de infección en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y EPC.

Estimar la incidencia de infecciones en los pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE y EPC.

2. Metodología

2.1 Diseño

Se llevó a cabo un estudio de enfoque cuantitativo, retrospectivo, observacional y de tipo transversal de carácter analítico que busca relación entre variables. El estudio busca la asociación entre el estado de colonización gastrointestinal por gérmenes multidrogorresistentes en particular las cepas bacterianas con patrón de resistencia BLEE y EPC con el riesgo de presentar infección clínica haciendo énfasis en la identificación de las características clínico-patológicas individuales del paciente que pudieran aumentar el riesgo de infección.

2.2 Población y muestra

Se llevó a cabo en tres unidades oncológicas de cuarto nivel de atención de la IPS Oncólogos del Occidente en el servicio de hospitalización en las áreas en oncología y hematología, la población incluida fueron todos los pacientes adultos, hospitalizados, con diagnóstico de malignidad y que durante el tamizaje de colonización gastrointestinal realizado con hisopado rectal al ingreso de la hospitalización presentaron positividad para BLEE y EPC, así fueron determinados cuántos pacientes presentaron procesos infecciosos durante su estancia hospitalaria y de estos cuales presentaron infección por el mismo microorganismo aislado en el hisopado rectal determinado por características fenotípicas del microorganismo y del antibiograma. La población fue obtenida de las historias clínicas de los pacientes de estas unidades en el periodo comprendido de enero del 2019 hasta el mes de julio del año 2020, está compuesta por 3315 pacientes admitidos para una población final de 217 pacientes con hisopado rectal positivo para microorganismos BLEE y EPC.

2.3 Criterios de inclusión

Mayores de 18 años

Pacientes con neoplasia oncológica y/o hematológica confirmada por historia clínica

Hisopado rectal de ingreso positivo para microorganismos productores de BLEE y EPC

2.4 Criterios de exclusión

Menores de 18 años

Pacientes sin neoplasia oncológica y/o hematológica confirmada en historia clínica

Hisopado rectal negativo para microorganismos productores de BLEE y EPC

Historia clínica incompleta

2.5 Variables

Las variables de estudio se agrupan en dos, las correspondientes a las características clínicas y patológicas del paciente entre las cuales se tienen: sexo, edad, días de estancia hospitalaria, estancia en UCI, días de estancia en UCI, diagnóstico oncológico, diagnóstico hematológico, presencia de comorbilidades, Charlson comorbidity index, presencia de infección, presencia de dispositivos invasivos, mortalidad, quimioterapia, radioterapia, albumina sérica, presencia de hipoalbuminemia, neutropenia, recuento de neutrófilos, mucositis, Gianella risk score (GRS) e Increment CPE- score. Por otro lado, las correspondientes al microorganismo: identificación fenotípica del mismo, patrón de resistencia antibiótica, uso de antibiótico, antibioticoterapia empírica adecuada, antibioticoterapia final adecuada

2.6 Plan de análisis

La información y datos necesarios para llevar a cabalidad el proyecto de investigación fueron obtenidos de la historia clínica del paciente, que reposa en el sistema de la IPS de la cual los pacientes son usuarios, dicha recolección fue manual y estuvo a cargo del investigador principal. En primer lugar, se tuvo acceso a la base de datos institucional donde reposaban todos los pacientes que ingresan a las IPS y tuvieron cultivo de hisopado rectal positivo para microorganismos productores de BLEE y EPC, posteriormente la base fue depurada respecto a los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos.

2.7 Instrumentos

El instrumento de recolección utilizado fue un instrumento de elaboración propia, correspondiente a una tabla con 73 campos a recolectar, dentro de estos campos existen algunos que son parte de la construcción de escalas, puntajes e índices de predicción que puntúan dependiendo de estos resultados.

2.8 Tabulación de los datos

Para la tabulación de los datos se construyó una base de datos en Microsoft Excel donde fue recolectada la información inicial, posterior a esto la base fue extraída y codificada en números binarios para su exportación ulterior a SPSS para después conducir el análisis de los datos.

2.9 Aspectos éticos

El presente proyecto fue presentado ante el comité de ética de la IPS que sirvió de facilitadora para la revisión de historias clínicas y aceptado para su ejecución. De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia considerando el capítulo 1 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos que comprende los artículos 5, 7, 8, 10, y según el artículo 11, se clasifica como investigación sin riesgo que no representa amenaza a la autonomía de los seres humanos, no existen riesgos biológicos, contempla el principio de beneficencia - no maleficencia; y no incumple los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la asamblea médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

3. Resultados

3.1 Resultados análisis univariado

3.1.1 Características de las colonizaciones

Entre enero de 2019 y junio del 2020 fueron admitidos 3315 pacientes de los cuales se identificaron 217 (6.5%) pacientes con enfermedad maligna hematológica u oncológica que tuvieran como característica la presencia de colonización a nivel gastrointestinal por enterobacterias productoras de BLEE o EPC. De los 217 pacientes colonizados por enterobacterias multidrogorresistentes a nivel gastrointestinal, se observó que 68/217 (31.3%) se encontraban colonizados con enterobacterias productoras de BLEE, 56/217 (24.4%) con enterobacterias productoras de EPC y 93/217 (43%) presentaron microorganismos con ambos patrones de resistencia BLEE y EPC.

Tabla 1. Distribución de frecuencias variable cualitativa, fenotipo de resistencia microorganismo aislado en hisopado rectal.

Variable	Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Microorganismo aislado en hisopado rectal	BLEE	68	31.3%
	EPC	56	24.4%
	BLEE y EPC	93	43%

Los microorganismos identificados correspondieron a diferentes especies de enterobacterias (Klebsiella Pneumoniae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella ozaenae, Klebsiella aerogenes, Klebsiella Pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Aeromonas caviae, Burkholderia cepacia, Citrobacter freudnii, Citrobacter youngae, Enterobacter aerogenes, Kluyver intermedia) y a diferentes especies de gram negativos no fermentadores (Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia y Acinetobacter baumanii).

Tabla 2. Distribución de frecuencias variable cualitativa, microorganismo aislado en hisopado rectal.

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Escherichia coli	89	41%
Klebsiella oxytoca	9	4.2%
Klebsiella ozaenae	1	0.5%
Klebsiella aerogenes	3	1.4%
Klensiella Pneumoniae	74	34.1%
Enterobacter cloacae	10	4.6%
Proteus mirabilis	1	0.5%
Morganella morganii	1	0.5%
Pseudomonas aeruginosa	15	6.9%
Stenotrophomonas maltophila	3	1.4%
Acinetobacter baumanii	3	1.4%
Aeromonas caviae	1	0.5%
Burkholderia cepacia	1	0.5%
Citrobacter freudnii	1	0.5%
Citrobacter youngae	1	0.5%
Enterobacter aerogenes	3	1.4%
Kluyvera intermedia	1	0.5%

De los microorganismos fenotípicamente identificados en los hisopados rectales, hubo predominancia de las enterobacterias, Escherichia coli con 89 casos y Klebsiella Pneumoniae con 74 casos, de los microorganismos no fermentadores el más frecuentemente aislado fue Pseudomonas aeruginosa con 15 casos.

3.1.2 Características de los pacientes

En la población motivo de estudio se evidenció una distribución por sexo homogénea con una leve tendencia hacia el sexo masculino, de los 217 pacientes, 115 fueron hombres y 102 mujeres, la media de edad para la población estudiada fue de 57 años (rango 18-90), predominaron los hombres, con una razón hombre: mujer de 1.12.

Tabla 3. Distribución de frecuencias variable cualitativa, sexo del paciente.

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Hombre	115	53%
Mujer	102	47%

Con relación a estancia hospitalaria, el 100% de los pacientes estuvieron hospitalizados puesto hacía parte de los criterios de inclusión, de estos 63/217 (29%) requirieron de estancia en unidad de cuidado intensivo, la media de estancia hospitalaria en días correspondió a 20 días, y la media de estancia en días en unidad de cuidado intensivo correspondió a 10 días.

Con respecto al diagnóstico de malignidad la mayoría de los pacientes tenían de base enfermedad maligna oncológica (60.8%) en comparación con enfermedad maligna hematológica (39.2%).

Tabla 4. Distribución de frecuencias variable cualitativa, neoplasia específica.

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Neoplasia hematológica de base	**85**	**39.2%**
Leucemia mieloide aguda	12	5.5%
Leucemia linfoblástica aguda	11	5.1%
Leucemia mielomonocitica aguda	4	1.8%
Linfoma Hodgkin	8	3.7%
Linfoma no Hodgkin	30	13.8%
Linfoma Burkitt	2	0.9%
Leucemia linfocítica crónica	5	2.3%
Mieloma múltiple	6	2.8%
Síndrome mielodisplásico	5	2.3%
Histiocitosis de células de Langerhans	1	0.5%
Tricoleucemia	1	0.5%
Neoplasia sólida de base	**132**	**60.8%**
Neoplasia gástrica y esófago	14	6.5%
Neoplasia de cabeza y cuello	15	6.9%
Neoplasia del sistema nervioso central	3	1.4%
Neoplasia de colon, recto y ano	31	14.3%
Neoplasia de hígado, páncreas y vesícula y vía biliar	9	4.1%
Neoplasia de vejiga	3	1.4%
Neoplasia de ovario	2	0.9%
Neoplasia de piel y melanomas	6	2.8%
Neoplasia pulmonar	9	4.1%
Neoplasia de mama	11	5.1%
Neoplasia de vulva, cérvix, endometrio y útero	8	3.7%
Neoplasia renal	6	2.8%
Neoplasia del timo	1	0.5%
Neoplasias óseas, tejido conectivo y sarcomas	6	2.8%
Neoplasia de próstata, testículos y pene	6	2.8%
Neoplasia neuroendocrina	2	0.9%

Con respecto al diagnóstico de malignidad específica predominaron los pacientes con neoplasia oncológica respecto a los hematológicos, la neoplasia mas prevalente entre la población de estudio fueron las neoplasias de colon, recto y ano, seguidas de los linfomas no Hodgkin

Por otra parte, en relación con las comorbilidades más frecuentes destacan la hipertensión arterial presente en el 15.7%, diabetes mellitus tipo 2 sin daño microvascular identificado en el 9.7% y enfermedad renal con compromiso moderado a severo con un 6.5%. Fue evaluado el índice de comorbilidad de Charlson con una media para la población de 6 puntos (rango 2-14).

Tabla 5. Distribución de frecuencias variable cualitativa, comorbilidad específica.

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Tumor sólido no metastásico	70	31.8%
Tumo sólido metastásico	64	29.5%
Hipertensión arterial	55	25.3%
Linfomas o mieloma múltiple	53	24.4%
Leucemias	35	15.7%
Diabetes mellitus tipo 2 sin daño en órgano blanco	21	9.7%
Enfermedad renal moderada a severa	14	6.5%
Enfermedad pulmonar crónica	13	6.0%
Síndrome mielodisplásico	8	3.7%
Infarto agudo al miocardio	8	3.7%
Enfermedad del tejido conectivo	6	2.8%
Insuficiencia cardíaca	5	2.3%
Enfermedad hepática leve	3	1.4%
VIH/SIDA	3	1.4%
Enfermedad hepática moderada a severa	2	0.9%
Enfermedad ulcerosa gastrointestinal	2	0.9%
Enfermedad vascular periférica	2	0.9%
Diabetes mellitus tipo 2 con daño en órgano blanco	2	0.9%
Enfermedad cerebral vascular sin hemiplejía	1	0.5%
Hemiplejía o paraplejia	0	0.0%
Demencia	0	0.0%

La presencia de dispositivos invasivos fue valorada como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, el dispositivo más frecuentemente encontrado en los pacientes producto de este estudio fue el catéter venoso central, seguido de la intubación orotraqueal, catéter de alto flujo o de hemodiálisis, las nefrostomías y las paracentesis.

Tabla 6. Distribución de frecuencias variable cualitativa, dispositivos invasivos.

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Catéter venoso central	54	24.9%
Intubación orotraqueal	16	7.4%
Catéter de hemodiálisis	11	5.1%
Nefrostomía	8	3.7%
Paracentesis	8	3.7%
Toracentesis	7	3.2%
Gastrostomía	5	2.3%
Colostomía	5	2.3%
Traqueostomía	5	2.3%
Sonda vesical	5	2.3%
Sonda orogástrica	3	1.4%

Tabla 7. Distribución de frecuencias variable cualitativa, tratamiento oncoespecífico recibido.

Variable	Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Quimioterapia	Si	143	65.9%
	No	74	34.1%
Radioterapia	Si	35	16%
	No	182	84%

Del total de los pacientes analizados se describió el manejo oncoespecifico el cual se dividió en manejo con radioterapia o quimioterapia, un porcentaje elevado de los pacientes (65.9%) recibió quimioterapia, por el contrario, un porcentaje bajo, pero no despreciable (16%) recibieron radioterapia. Este hallazgo muy relevante considerando el riesgo aunado de aplasia medular por toxicidad medular inducido por la quimioterapia y la radioterapia y su posible relación con el desarrollo de infecciones.

Dos variables paraclínicas fueron valoradas en el estudio, en primer lugar se valoró la presencia de hipoalbuminemia como valor menor a 3.5g, los resultados arrojaron que 153/217 (70%) de los pacientes presentaron hipoalbuminemia, esto ya conocido como marcador de morbilidad y más acentuado en pacientes oncológicos, por otro lugar se valoró la presencia de neutropenia definida como un recuento absoluto de neutrófilos <1500, evidenciando que 68/217 (31.3%) presentaron dicha condición, de igual forma se hizo la descripción con respecto a cada una de las clasificaciones de neutropenia leve (1500-1000

neutrófilos), moderada (1000-500 neutrófilos), severa (<500 neutrófilos), profunda (<100 neutrófilos).

Tabla 8. Distribución de frecuencias variable cualitativa, clasificación de la neutropenia.

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Neutropenia leve	10	4.6%
Neutropenia moderada	9	4.2%
Neutropenia severa	21	9.7%
Neutropenia profunda	19	8.8%

Se observó que de la mayoría de los pacientes con neutropenia estos se encontraban en las clasificaciones de más severidad, esto un factor importante en el desarrollo de infecciones al convertirse en un estado de inmunosupresión.

La mortalidad general de la población fue del 23.9% (52 fallecimientos de 217 pacientes), en el grupo de pacientes infectados la mortalidad ascendió al 33% (35 fallecimientos de 106 pacientes infectados).

3.1.3 Características de las infecciones

Del total de pacientes, 106/217 (48.8%) presentaron al menos un episodio de infección durante la observación cabe aclarar que este episodio infeccioso hace referencia a la primera infección documentada no fueron considerados otros episodios ulteriores.

Tabla 9. Distribución de frecuencias variable cualitativa, sitios de infección.

Categoría	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta
Bacteriemia	58	54.7%
Infección de vías urinarias	19	17.9%
Pulmonar	10	9.4%
Disrupción gastrointestinal	10	9.4%
Biliar/sitio operatorio	6	5.6%
Abdominal	3	2.8%

El foco de infección más frecuentemente documentado fue la bacteriemia contando con más del 50% de los casos y de lejos a las demás causas, esto posiblemente en relación

con las múltiples puertas de entrada para infectar como es la presencia de invasivos, la neutropenia, la colonización gastrointestinal y demás variables que hacen al paciente oncológico especialmente susceptible de infectarse.

El microorganismo más frecuentemente aislado fue Klebsiella pneumoniae 29/106 (27.4%), seguido de Escherichia coli 18/106 (17%) y en tercer lugar Pseudomonas aeruginosa 9/106 (8.5%). Del total de los infectados 18/106 es decir el 17% de los infectados y el 8.3% del total presentaron infección por el mismo microorganismo fenotípicamente identificado en el hisopado rectal (13 K. pneumoniae, 4 E. coli y 1 K. oxytoca.)

Tabla 10. Distribución de frecuencias variable cualitativa, fenotipos de resistencia antibiótica.

Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Silvestre	44	41.5%
BLEE	22	20.8%
EPC	18	17%
AMPc	13	12.3%
E. faecalis sensible a ampicilina	3	2.8%
Penicilinasa	2	1.9%
E. epidermidis resistente a oxacilina	1	0.9%
E. gallinarum resistente a vancomicina	1	0.9%
Estafilococo aureus resistente a meticilina	1	0.9%

Se aprecia que el fenotipo de resistencia antibiótico predominante fue el silvestre, a pesar de tener en porcentaje mayor, es importante resalta que seguido este fenotipo se encuentran las betalactamasas de espectro extendido y las enterobacterias productoras de carbapenemasas reconocidos como los fenotipos para microorganismos multirresistentes, esto refleja lo prevalente de las infecciones por microorganismos agresivos en pacientes oncológicos, por otro lado a pesar de ser el objetivo del estudio identificación y características enfocadas en microorganismo gram negativos fueron aislado algunos microorganismos gram positivos pero en menor porcentaje. El uso de antibioticoterapia empírica fue adecuado en el 52% de los casos con respecto al aislamiento microbiológico final.

Por último, como una aproximación clínica, se evaluaron las escalas de Gianella risk score (GRS) e Increment CPE- score (ICS) en 146/217 pacientes que presentaron colonización por EPC a nivel gastrointestinal por medio de hisopado rectal, la media del GRS fue de 4.4

puntos y del ICS de 3.6 puntos. De los 146 pacientes colonizados por EPC 81/146 (55.5%) presentaron algún tipo de infección, de estos, 14 (17.2%) presentaron infección por EPC y 67 (82.7%) infecciones por no EPC. El 64% (9/14) de estos pacientes con infección por EPC tuvieron un valor de GRS mayor o igual a 7 para alto riesgo, el 57% (8/14) fallecieron durante la misma hospitalización y de este grupo el 87.5% (7/8) tenían un ICS mayor a 8 puntos para alto riesgo.

3.2 Resultados análisis bivariado

Con respecto al análisis bivariado se lograron identificar múltiples variables que se correlacionan con el riesgo de infección. Inicialmente se buscó identificar relación de acuerdo con las características propias del paciente.

Tabla 11. Análisis bivariado, variables en relación con el paciente.

Variable	Análisis bivariado
Neoplasia hematológica	(p= 0.503)
Neoplasia solida	(p=0.447)
Leucemia	(p=0.045)
Linfomas	(p=0.162)
Quimioterapia	(p=0.27)
Radioterapia	(p=0.54)
Infarto agudo al miocardio	(p=0.387)
DM2 con daño microvascular	(p=0.740)
DM2 sin daño microvascular	(p=0.365)
HTA	(p=0.230)
Enfermedad pulmonar	(p=0.315)
Enfermedad renal moderada	(p=0.70)
Falla cardíaca	(p=0.522)
VIH/SIDA	(p=0.132)
Síndrome mielodisplasico	(p=0.387)
Enfermedad autoinmune	(p=0.636)
Enfermedad vascular periférica	(p=0.740)
Enfermedad gastrointestinal	(p=0.740
Enfermedad hepática leve	(p=0.483)
Enfermedad hepatica moderada	(p=0.260)
Estancia en UCI	(p=0.000)
Mucositis	(p=0.02)
Edad >65 años	(p=0.041)

Se buscó si la distinción entre neoplasia hematológica u oncológica representaba riesgo de infección, tanto para los pacientes hematológicos (p=0.89) como los oncológicos (p=0.78) el hallazgo fue negativo; de igual forma la distinción entre leucemias o linfomas para riesgo de infección no tuvo correlación (p=0.162) para linfomas, pero el diagnóstico de leucemia si se correlación con el desarrollo de infección (p=0.045) respectivamente. La terapéutica fuese quimioterapia (p=0.27) o radioterapia (p=0.54) no presentó relación estadísticamente significativa con el riesgo de infección. La presencia de mucositis (P=0.002) y edad mayor a 65 años (p=0.041) demostraron una relación significativa con el desarrollo de infección y ninguna de las comorbilidades asociadas tuvo un valor estadísticamente significativo.

Tabla 12. Análisis bivariado, variables paraclínicas.

Variable	Análisis bivariado
Hipoalbuminemia	(p=0.000)
Neutropenia	(p=0.000)
Neutropenia leve	(p=0.94)
Neutropenia moderada	(p=0.67)
Neutropenia grave	(p=0.20)
Neutropenia profunda	(p=0.000)

Las variables paraclínicas analizadas presentaron una relación directa con la infección, se identificó que la presencia de hipoalbuminemia definida como un valor sérico <3.5gr se correlacionó con el desarrollo de infección en pacientes oncológicos colonizados (p<0.01), de igual manera al valorar el recuento de neutrófilos se evidenció que la presencia de neutropenia, definida por un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1500 tiene correlación con el riesgo de desarrollo de infección (p<0.01), en congruencia con dicho argumento se exploró la correlación con respecto a cada una de las subclasificaciones de neutropenia, neutropenia leve (p=0.94), neutropenia moderada (p=0.67), neutropenia grave (p=0.20) y solo la neutropenia profunda (p<0.01) presentó por separado correlación estadística con el riesgo de infección.

Tabla 13. Análisis bivariado, dispositivos invasivos.

Variables	Análisis bivariado
invasiones	(p=0.000)
Catéter venoso central	(p=0.000)
Nefrostomías	(p=0.125)

Toracentesis	(p=0.526)
Paracentesis	(p=0.335)
Gastrostomía	(p=0.020)
Colostomía	(p=0.171)
Traqueostomía	(p=0.007)
Catéter de hemodiálisis	(p=0.038)
Sonda vesical	(p=0.199)
Sonda orogástrica	(p=0.483)
Intubación orotraqueal	(p=0.007)

Por último, fue analizada la presencia de dispositivos invasivos en el grupo de estudio, se encontró que el 43% de los pacientes presentaron un dispositivo invasivo, el primer resultado confirma que tener un dispositivo invasivo sin hacer distinción de su tipo tiene correlación con el riesgo de infección, se demostró la presencia de correlación entre la presencia de catéter venoso central, gastrostomía, traqueostomía, catéter de hemodiálisis e intubación orotraqueal con el desarrollo de infecciones en los pacientes oncológicos colonizados por bacterias BLEE y EPC.

3.3 Resultados análisis multivariado

Tabla 14. Análisis bivariado y multivariado.

Variable	Análisis bivariado	Análisis multivariado
Mucositis	P= 0,002	OR 2.34, IC 0.5-10.9, P 0.279
Edad > 65 años	P= 0,041	OR 0.6, IC 0.30-1.2, P 0.19
Enfermedad renal severa-moderada	P= 0,077	OR 2.0, IC 0.38-10.7, P 0.39
Estancia UCI	P= 0,000	OR 1.7, IC 0.70-4.5, P 0.22
Hipoalbuminemia	P= 0,000	OR 3.3, IC 1.5-7.1, P<0.01
Neutropenia (RAN<1500)	P= 0,000	OR 4.1, IC 1.5-11.4, P<0.01
Neutropenia severa	P= 0,200	OR 0.7, IC 0.16-3.3, P 0.70
Neutropenia profunda	P= 0,000	OR 0.7, IC 0.25-8.8, P 0.65
Dispositivos invasivos	P= 0,000	OR 5.8, IC 3.0-11.4, P<0.01
Catéter venoso central	P= 0,000	OR 2.2, IC 0.66-7.4, P 0.19
Gastrostomía	P= 0,020	OR 5.4, IC 0.88- 11.2, P 0.99
Traqueostomía	P= 0,007	OR 5.0, IC 0.5-49, P 0.15
Catéter de hemodiálisis	P= 0,038	OR 3.4, IC 0.41-7.2, P 0.99
Intubación orotraqueal	P= 0,007	OR 0.9, IC 0.18-4.5, P 0.90

Se realizó un modelo de regresión logística binaria al contar con variables cualitativas dicotómicas, se corrió un análisis multivariado en el cual se incluyeron todas las variables con significancia estadística del análisis bivariado, aquellas con un valor de P <0.20 y las variables que desde el punto de vista biológico y teórico fueran plausibles para generar una medida de asociación desde este análisis. El modelo evidenció que la hipoalbuminemia (OR 3.3, IC 1.5-7.1, P<0.01), la presencia de dispositivos invasivos (OR 5.8, IC 3.0-11.4, P<0.01) y la neutropenia (OR 4.1, IC 1.5-11.4, P<0.01) son variables que predicen el desarrollo de infección en pacientes oncológicos colonizados por microorganismos BLEE y EPC.

4. Discusión

Durante este estudio fue documentada la incidencia de colonización gastrointestinal con microorganismos BLEE y EPC al ingreso del servicio de hospitalización en tres unidades hemato-oncológicas y la probabilidad de desarrollar infección asociada a esta colonización en todos los pacientes evaluados con neoplasia maligna hematológica u oncológica. La incidencia general de pacientes colonizados fue del 6.5% con un predominio de microorganismo productores de EPC.

Esta investigación muestra diversos resultados de los cuales se pueden identificar principalmente que el riesgo de presentar infección clínica manifiesta al tener estado de colonizado a nivel gastrointestinal por gérmenes BLEE y EPC es del 17%, resultados muy similares a un estudio de revisión sistemática realizado por Tischendorf et al. Que reporta un 16.5% de riesgo de infectarse, de igual manera en este mismo estudio analizaron la mortalidad de los pacientes que desarrollan infección, oscilando entre el 30-75%, aunque con un rango amplio puesto parte de revisión sistemática de la literatura tiene congruencia con nuestros resultados que reportan un 33% de mortalidad. (3)

Con respecto a la colonización en nuestro estudio fueron predominantes los pacientes que compartían en sus aislamientos patrones de resistencia tanto BLEE como EPC (43%), seguido por gérmenes BLEE 31.3% y EPC 24.4% hallazgos discrepantes con series europeas que reportan predominancia de aislamientos en colonización para gérmenes EPC de hasta el 59% (9). La colonización valorada como riesgo de infección ha sido demostrada de otras series (10) identificando la previa colonización en cualquier sitio de aislamiento microbiológico como riesgo de infección (OR 7.2, IC 3.5–14.7) de igual manera fue demostrado para el previo uso de piperacilina tazobactam evaluado en los 28 días previos al desarrollo de infección (OR 2.5, IC 1.3–4.8).

Fueron analizadas las comorbilidades de los pacientes de este estudio con base al Charlson comorbidity score, de todas las variables analizadas la significancia en relación a infección ninguna tuvo significancia estadística, en una serie estadounidense valoraron diferentes morbilidades y el riesgo de infección en pacientes colonizados críticamente enfermos con resultado significativo únicamente para enfermedad hepática (p=0.03). (11)

El (48.8%) 106/217 pacientes presentaron al menos un episodio de infección durante la observación, cifra a lo lejos cerca al doble de la incidencia reportada por Cattaneo et al. (9) (12) correspondiente al (25.7%), pero al momento de comparar la incidencia de infección por el mismo microorganismo aislado en el hisopado rectal, se encuentra una cifra del 16% muy similar a la del presente estudio. En nuestra serie el microorganismo más frecuentemente aislado fue Klebsiella pneumoniae 29/106 (27.4%) en congruencia con este estudio comparativo con cifras de 15/37 casos (40.5%) (20) (9). Con respecto al análisis multivariado en este estudio identificaron variables predictoras protectoras como el diagnóstico de linfoma (OR 02, IC 0.06-0.6) P=0.007). (9)

Otro estudio donde evalúan riesgo de infectarse en pacientes colonizados que se encuentran en unidad de cuidado intensivo (13) refleja que el 21.1% de los pacientes desarrollaron infección, cifra llamativamente baja en comparación a esta serie que incluso documenta el ingreso a unidad de cuidado intensivo como un factor de riesgo ($p<0.01$), diferencia que podría explicarse en relación con el diagnóstico de malignidad y las múltiples aristas desde donde se puede dar la génesis de la infección.

Identificar el foco de infección en pacientes oncológicos suele ser un desafío, en particular por el notorio compromiso inmunológico y las numerosas puertas de entrada para microorganismos patógenos, en nuestra serie se describe que la infección más frecuentemente identificada fue la bacteriemia con 58/106 (54.7%), seguido de infección de vías urinarias 19/106 (17.9%), pulmonar 10/106 (9.4%), entre otros. Estudios similares reportan igualmente la bacteriemia como foco principal de aislamiento microbiológico (74.1%) seguido de tracto respiratorio (7.9%) y urinario (1.1%). Quizá esta numerosa cantidad de pacientes bacteriemicos puede obedecer a las múltiples alteraciones de la inmunidad innata y adquirida que padece el paciente oncológico, como lo es la neutropenia ($p<0.01$) documentado en el estudio de Korona et al. (14), la neutropenia profunda ($p<0.01$) como describen estudios similares (15), deterioro de la barrera gastrointestinal considerando la mucositis ($p=0.02$) permitiendo traslocación bacteriana, previa exposición a antibioticoterapia de amplio espectro y el uso de múltiples dispositivos invasivos ($p<0.01$) que alteran las barreras naturales; estos puntos ya evidenciados en nuestro estudio como variables en correlación con infección y además con valor predictivo al momento de valorar el riesgo de infección entre los cuales se encuentran los dispositivos invasivos (OR 5.8, IC 3.0-11.4, $P<0.01$) y la neutropenia (OR 4.1, IC 1.5-11.4, $p<0.01$).

Comparativamente estos y otros factores han sido identificados como de riesgo para el desarrollo de infección en otros estudios (5), entre los cuales resaltan la exposición a antibioticoterapia en especial carbapenémicos (P<0.001), neutropenia sin resolver (P=0.0043), antibioticoterapia empírica inadecuada (P=0.001), en los datos aportados no se encontraron diferencias significativas entre las variables de laboratorio analizadas, discrepa en comparación a nuestros resultados que evidencian la hipoalbuminemia tanto como factor de riesgo (P<0.01), como valor predictivo (OR 3.3, IC 1.5-7.1, P<0.01). (5)

Otro estudio similar que evaluó el riesgo de infección de pacientes colonizados con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica refleja que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones respiratorias del tracto superior (P=0.0029) y consideraron otras variables de laboratorio como valores elevados de Beta 2 microglobulina (p<0.001) y lactato deshidrogenasa (p=0.04) dichas comparaciones importantes para reconocer en población hematológica, pero que se salen del alcance de nuestro estudio. (14)

De nuestro estudio la aplicación del GRS y del ICS arrojó resultados interesantes, del total de pacientes 146/217 estaban colonizados por gérmenes EPC, 81/146 (55.5%) presentaron infección documentada, 14 pacientes (17.2%) presentaron infección por EPC y 67 (82.7%) infecciones por microorganismo no EPC, al aplicar el GRS a este grupo se encontró que el 64% tenían un valor mayor o igual a 7, aunque discrepa del porcentaje del estudio original que se aproxima al 76% esta es una primera aproximación que se realiza aplicando esta escala a las demás enterobacterias productoras de EPC, haciendo la salvedad que no fueron excluidos los gérmenes diferentes a K. pneumoniae. Por otro lado, al aplicar el ICS el 87.5% de los pacientes que fallecieron tenían un ICS mayor a 8 puntos, valores aún más correlacionados con la aplicación de esta escala a K. pnemoniae. Se debe dejar claro que el propósito inicial de este estudio nunca fue la validación de estas escalas, pero se busca generar la primera aproximación de estas escalas para las demás enterobacterias. (16)

5. Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

La hipoalbuminemia, los dispositivos invasivos y la neutropenia son variables predictivas en riesgo de infección en pacientes colonizados por BLEE y EPC

No existe una correlación directa entre la presencia de neoplasia oncológica u hematológica con el desarrollo de infecciones, haciendo la salvedad que el diagnóstico específico de leucemia se correlaciona con el riesgo de infección

La incidencia general de infecciones en la población de estudio ascendió al 48.9%, la incidencia de infección con el mismo microrganismo identificado en la colonización gastrointestinal fue del 17%

Se identificó que tener diagnóstico de leucemia, haber estado en UCI, presencia de mucositis, edad >65 años, la hipoalbuminemia, la neutropenia, la neutropenia profunda, tener dispositivos invasivos, catéter venoso central, catéter de hemodiálisis, gastrostomía y la intubación orotraqueal se correlacionan con el desarrollo de infección.

Referencias bibliográficas

1. Training C. Multidrug-resistant bacteria. Br J Hosp Med. 2018;79(5):66–9.

2. Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria. In: Stadler M, Dersch P, editors. How to Overcome the Antibiotic Crisis : Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 3–33. Available from: https://doi.org/10.1007/82_2016_492

3. Tischendorf J, De Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobactericeae: A systematic review. Am J Infect Control. 2016;44(5):539–43.

4. Nycz BT, Dominguez SR, Friedman D, Hilden JM, Ir D, Robertson CE, et al. Evaluation of bloodstream infections, clostridium difficile infections, and gut microbiota in pediatric oncology patients. PLoS One. 2018;13(1):1–16.

5. Liu J, Wang H, Huang Z, Tao X, Li J, Hu Y, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bacteremia in onco-hematological patients. J Infect Dev Ctries. 2019;13(5):357–64.

6. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. Clin Microbiol Infect. 2019;25(7):807–17.

7. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. J Infect Dis. 2017;215:S28–36.

8. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended spectrum beta-lactamases: Definition, classification and epidemiology. Curr Issues Mol Biol. 2014;17(1):11–22.

9. Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, Candoni A, Martino B, Di Renzo N, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. Ann Hematol. 2018;97(9):1717–26.

10. Hess AS, Kleinberg M, Sorkin JD, Netzer G, Johnson JK, Shardell M, et al. Prior colonization is associated with increased risk of antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in cancer patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(1):73–6.

11. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. PLoS One. 2017;12(10):1–14.

12. Trecarichi EM, Giuliano G, Cattaneo C, Ballanti S, Criscuolo M, Candoni A, et al. Bloodstream infections caused by Escherichia coli in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey. PLoS One. 2019;14(10):1–12.

13. Kontopoulou K, Iosifidis E, Antoniadou E, Tasioudis P, Petinaki E, Malli E, et al. The clinical significance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae rectal colonization in critically ill patients: From colonization to bloodstream infection. J Med Microbiol. 2019;68(3):326–35.

14. Korona-Glowniak I, Grywalska E, Grzegorczyk A, Roliński J, Glowniak A, Malm A. Bacterial Colonization in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Factors Associated with Infections and Colonization. J Clin Med. 2019;8(6):861.

15. 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;17(1):1–12.

16. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality among Patients Colonized with Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Validation of Scores and Proposal for Management. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1204–10.