

Riesgo de infección en pacientes oncológicos colonizados por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y enterobacterias productoras de carbapenemasas

Risk of infection in cancer patients colonized by extended spectrum β -lactamases and carbapenem producing *Enterobacteriaceae*

Omar A. Gutiérrez Durán¹ y Julián A. Hoyos Pulgarín²

¹Universidad de Manizales. Manizales, Caldas, Colombia.

²Universidad tecnológica de Pereira. Universidad Pontificia Bolivariana. Pereira, Risaralda, Colombia.

Conflictos de interés: ninguno

Financiamiento: Los autores declaran ausencia de financiamiento externo.

Recibido: 31 de octubre de 2021 (segunda versión) / Aceptado: 12 de enero de 2022

Resumen

Introducción: La prevalencia de microorganismos multirresistentes es un problema de salud pública que continúa creciendo a lo largo del mundo. Existe una población principalmente susceptible de ser colonizada y posteriormente infectarse, son los pacientes oncológicos. **Objetivo:** Identificar las características clínicas y patológicas de los pacientes oncológicos y su relación con la infección con microorganismos productores de BLEE y EPC. **Pacientes y Métodos:** Se condujo un estudio retrospectivo y de carácter analítico entre el primero de enero de 2019 y el 30 de junio de 2020 en tres unidades hemato-oncológicas. **Resultados:** Incluyó a 3.315 pacientes, de los cuales 217 (6,5%) se encontraban colonizados por microorganismos productores de BLEE y EPC; de éstos, 106/217 (48,8%) presentaron al menos un episodio de infección. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Klebsiella pneumoniae*, en 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 ($p = 0,041$), hipoalbuminemia ($p < 0,01$), neutropenia ($p < 0,01$) y la presencia de dispositivos invasivos ($p < 0,01$) demostraron una relación con el desarrollo de infección. **Conclusión:** 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 multirresistentes; infección sanguínea; cáncer; neoplasias hematológicas.

Abstract

Background: 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. **Aim:** To identify the clinical and pathological characteristics of cancer patients and their relationship with infection with ESBL and CPE producing microorganisms. **Methods:** A retrospective and analytical study was conducted between January 1, 2019 and June 30, 2020 in three hemato-oncological units. **Results:** We included 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; cancer; hematologic neoplasms.

Correspondencia a:

Omar Armando Gutiérrez Durán
omargutierrez810@gmail.com

Introducción

La prevalencia de microorganismos multirresistentes es un problema de salud pública que continúa creciendo en el mundo y genera una significativa morbilidad y mortalidad. Entre estas bacterias resaltan cuatro grupos los que están determinados por su patrón de resistencia antimicrobiana: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Acinetobacter baumannii* multirresistente^{1,2}. Las bacterias multirresistentes (MR) particularmente las gramnegativas son una creciente preocupación; actualmente son pocos los antimicrobianos efectivos ante estos microorganismos, considerándose aún la prevención la mejor estrategia de manejo. Por lo tanto, identificar la colonización gastrointestinal por microorganismos MR permite llevar a cabo una mejor selección de antibioterapia empírica y esto, en consecuencia, permite un tratamiento adecuado reflejado en una disminución de complicaciones y mortalidad^{3,4}.

Existe una población principalmente susceptible para ser colonizada, son los pacientes oncológicos. Dentro de las circunstancias que los hace más susceptibles de ser colonizados están incluidas la inmunodeficiencia propia del cáncer, el uso de quimioterapia citotóxica y el uso de antibioterapia de amplio espectro. Todos estos escenarios llevan al paciente oncológico a desarrollar una disbiosis del tracto gastrointestinal perdiendo la capacidad de contención de las bacterias comensales y colonizadoras, con posterior translocación bacteriana, propendiendo al desarrollo de infecciones⁵.

Las tasas de colonización varían en las diferentes regiones geográficas; la prevalencia mundial ha sido reportada entre 8 y 28,2%⁶. En Latinoamérica, la mayor prevalencia de EPC la tiene Colombia, seguido de cerca por Brasil que, además, presenta alta prevalencia de infecciones por bacterias productoras de BLEE y hasta 60% de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae*⁷.

Las cifras de los diferentes estudios muestran que los riesgos de infección oscilan entre 10 y 16,5%; otros estudios refieren 6,5% en población italiana y algunos indican cifras más elevadas, de hasta 30%. De igual manera, se describe un aumento de las complicaciones y el ascenso de la mortalidad en 30 a 50%⁸.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección clínica en los pacientes colonizados encontrados con mayor frecuencia por los estudios son: la existencia de comorbilidades, neutropenia, diarrea, *shock*, uso previo de antibioterapia en los últimos 30 días, el recuento elevado de leucocitos, estancia prolongada, el ingreso a una unidad de cuidados intensivos y los procesos invasivos no quirúrgicos; en contraste con esto se evidenció la

adecuada selección de tratamiento antimicrobiano como un factor protector⁹⁻¹².

Se han planteado alternativas farmacológicas que buscan erradicar el estado de portador mediante la descolonización con antibioterapia oral. Se han propuesto esquemas con gentamicina y colistina oral que en algunos estudios han demostrado reducción del estado de portador de hasta 50%, pero dicha estrategia no se recomienda como una práctica estandarizada debido al incremento de la resistencia observado posteriormente a su implementación^{8,13}.

Basados en estos argumentos, se aúnan esfuerzos en identificar factores protectores ante esta problemática, pero con escasos resultados. Se han logrado identificar algunas conductas que han impactado en la propagación de la colonización, tal es el tamizaje juicioso y estricto, semanal, de la microbiota intestinal mediante hisopado rectal. Al momento de desarrollar una infección posterior a la colonización, la única acción que ha impactado en la sobrevida de los pacientes ha sido la elección apropiada y oportuna de antibioterapia empírica¹⁴.

Objetivos

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 y 2020.

Objetivos específicos

- Identificar variables predictoras 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.
- Determinar la relación entre las características clínicas, patológicas, de laboratorio, comorbilidades y estancia en una unidad de cuidados intensivos con el riesgo de desarrollar infección en pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y EPC.

Pacientes y Métodos

El presente estudio tuvo un enfoque cuantitativo, retrospectivo, observacional, transversal y de carácter analítico. Se condujo un estudio de asociación entre el

estado de colonización gastrointestinal por microorganismos MR, en particular las cepas bacterianas con patrón de resistencia mediada por BLEE y EPC, aisladas mediante hisopado rectal, con el riesgo de presentar infección clínica, haciendo énfasis en la identificación de las características clínico-patológicas individuales del paciente.

Se llevó a cabo en tres unidades hemato-oncológicas de las ciudades de Manizales, Pereira y Armenia, las que atienden en forma exclusiva pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna oncológica u hematológica. Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de junio de 2020, fueron evaluadas todas las historias clínicas de los pacientes mayores de edad con diagnóstico de enfermedad maligna oncológica u hematológica, quienes durante el tamizaje de ingreso fueron positivos para colonización con microorganismos productores de BLEE y EPC, con una población total final de 217 pacientes. Cada una de las unidades hemato-oncológicas realizó el tamizaje mediante hisopado rectal, de acuerdo con el protocolo establecido por el comité interno de infecciones. Los hisopados rectales fueron sembrados en agares selectivos (CHROMID® CARBA SMART y CHROMID® ESBL agar), y se realizó identificación de la especie y susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* por medio del sistema automatizado BD Phoenix®. Al momento de crecer microorganismos compatibles con patrón de resistencia EPC se realizó un test confirmatorio a través de la prueba RAPIDEC (R) CARBA NP. Todos los pacientes a quienes les fue demostrada colonización gastrointestinal por microorganismos productores de BLEE y EPC fueron recolectados en una base de datos de vigilancia epidemiológica intrainstitucional y sus historias clínicas fueron revisadas con el fin de identificar la presencia de infección clínica, el microorganismo aislado, su susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*, el diagnóstico oncológico o hematológico, edad, género, comorbilidades, tratamiento antimicrobiano efectuado, la presencia de dispositivos invasivos, complicaciones, estancia hospitalaria, ingreso a una unidad de cuidados intensivos, muerte y otras variables, tanto clínicas como de laboratorio.

Definiciones

- **Colonización gastrointestinal:** Aislamiento microbiológico de microorganismos productores de BLEE y EPC mediante la obtención de una muestra de hisopado rectal.
- **Resistencia antimicrobiana:** Definida según los criterios del CSLI; para las cepas productoras de BLEE fueron consideradas una CIM ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ en una cefalosporina como ceftazidima, cefepime o cefotaxima, combinado con ácido clavulánico o la cefalosporina sola¹⁵.
- **Enterobacterias resistentes a carbapenemas:** Cual-

quier enterobacteria que fuese resistente (excluyendo la resistencia intermedia) a cualquier carbapenémico con una CIM > 4 $\mu\text{g/mL}$ para imipenem, meropenem, doripenem y con una CIM > 2 $\mu\text{g/mL}$ para ertapenem, o en la cual se identificara la producción de una carbapenemasa mediante una prueba específica¹⁶.

- **Infección:** Aislamiento de una bacteria en hemocultivos o en alguna de las muestras recolectadas según la sospecha clínica del paciente (orina, bilis, líquido pleural, líquido cefalorraquídeo, aspirado de catéter orotraqueal, dispositivos invasivos o colecciones intraabdominales y de piel).

Análisis estadístico

Se usaron los estadísticos descriptivos estándar como media, mediana, rangos y proporciones para resumir los datos. El χ^2 se usó como estadígrafo en el proceso de asociación categórica nominal, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El programa utilizado para el análisis fue Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) de la empresa IBM. Se llevó a cabo análisis bivariado entre la presencia o no de infección con las características clínico-patológicas del paciente en búsqueda de identificar asociación entre variables; en el análisis multivariado fue calculado el valor del OR (Odds Ratio) y sus respectivos intervalos de confianza; éste fue ejecutado mediante regresión lineal binaria al contar con variables cualitativas dicotómicas, con el fin de identificar variables predictoras para el desarrollo de infección en pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE y EPC.

Aspectos éticos

De acuerdo con la resolución 8.430 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 clasificó como investigación sin riesgo que no representa amenaza a la autonomía de los seres humanos, no existen riesgos biológicos y contempla el principio de beneficencia - no maleficencia y no requiere de obtener consentimiento informado al ser un estudio retrospectivo y al carecer de una intervención directa sobre los pacientes.

Resultados

Características de los pacientes

Entre enero de 2019 y junio de 2020 se identificaron 217 pacientes con enfermedad maligna hematológica u oncológica, que tuvieran como característica la presencia de colonización gastrointestinal por enterobacterias productoras de BLEE o EPC. Los microorganismos

identificados correspondieron a diferentes especies de enterobacterias: *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y a diferentes especies de bacterias no fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*).

De los 217 pacientes con colonización gastrointestinal por enterobacterias MR, 68/217 (31,3%) se encontraban colonizados con enterobacterias productoras de BLEE, 53/217 (24,4%) con EPC y 93/217 (43%) presentaron microorganismos con ambos patrones de resistencia BLEE y EPC.

La Tabla 1 muestra las características de base de los pacientes. 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. La mayoría de los pacientes tenía de base enfermedad maligna oncológica (60,8%) y el resto (39,2%) enfermedad maligna hematológica.

Por otra parte, 100% de los pacientes tuvo comorbilidad(es), fenómeno esperado por ser población con enfermedad maligna. Dentro de ellas, más frecuentes fueron la hipertensión arterial presente en 15,7% de los pacientes, diabetes mellitus tipo 2, sin daño microvascular identificado, en 9,7% de los pacientes y enfermedad renal con compromiso moderado a grave en 6,5%. Fue evaluado el índice de comorbilidad de Charlson con una media para la población de 6 puntos (rango 2-14). La media de estancia hospitalaria fue de 20 días y 28,1% de los pacientes requirió de manejo en una unidad de cuidados intensivos. La mortalidad general de esta población fue de 23,9% (52 fallecimientos de 217 pacientes); en el grupo de pacientes infectados la mortalidad ascendió a 33% (35 fallecimientos de 106 pacientes infectados).

Características de las infecciones: Del total de pacientes, 106/217 (48,8%) presentaron al menos un episodio de infección durante la observación siendo el foco más frecuente de infección una bacteriemia en 61/106 (55,9%), seguido de infección de vías urinarias en 19/106 (17,9%), pulmonar en 10/106 (9,4%), foco no identificado en 10/106 (9,4%), otros focos como biliar e infecciones del sitio operatorio en 6/106 (5,6%) y por último, intrabdominal en 3/106 (2,8%). El microorganismo más frecuentemente aislado fue *K. pneumoniae* en 29/106 (27,4%), seguido de *E. coli* en 18/106 (17%) y en tercer lugar *P. aeruginosa* en 9/106 (8,5%). Del total de los infectados, 18/106 (17%) y 8,3% del total presentaron infección por el mismo microorganismo identificado en el hisopado rectal (13 *K. pneumoniae*, 4 *E. coli* y 1 *K. oxytoca*).

El índice de infección, de acuerdo con el fenotipo de resistencia antimicrobiana, fue predominantemente para especies gramnegativas; el patrón de resistencia más

frecuentemente identificado fue el silvestre (23,6%), luego productores de BLEE (21,7%), portadores de KPC (17%), de AMPc (12,3%), *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina (2,8%), penicilinasas (1,9%) y finalmente EPC no KPC, IRT, *Enterococcus* resistentes a vancomicina, SARM y SASM, cada uno con frecuencia de 1%. El uso de antibioterapia empírica fue adecuado en 52% de los casos con respecto a la identificación final del aislado microbiológico.

Por último, fueron evaluadas dos escalas, el Gianella *risk score* (GRS), puntaje que valora el riesgo de desarrollar infección clínica en pacientes colonizados por *K. pneumoniae* productoras de KPC y su puntuación tiene

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes oncológicos (n: 217) colonizados por microorganismos productores de BLEE y EPC. Colombia, 2019-2020

Características de los pacientes colonizados	n
Razón hombres/mujeres	115/102 = 1,12
Media de edad en años	57 (18-90)
Media de estancia hospitalaria en días	20
Media de estancia en unidad de cuidado intensivo en días	10
Media índice de comorbilidad de Charlson	6 (2-14)
Neoplasia hematológica de base	85 (39,2%)
Leucemia mieloide aguda	12
Leucemia linfoblástica aguda	11
Leucemia mielomonocítica aguda	4
Linfoma de Hodgkin	8
Linfoma no Hodgkin	30
Linfoma de Burkitt	2
Leucemia linfocítica crónica	5
Mieloma múltiple	6
Síndrome mielodisplásico	5
Histiocitosis de células de Langerhans	1
Tricoleucemia	1
Neoplasia sólida de base	132 (60,8%)
Neoplasia gástrica y esófago	14
Neoplasia de cabeza y cuello	15
Neoplasia del sistema nervioso central	3
Neoplasia de colon, recto y ano	31
Neoplasia de hígado, páncreas y vesícula y vía biliar	9
Neoplasia de vejiga	3
Neoplasia de ovario	2
Neoplasia de piel y melanomas	6
Neoplasia pulmonar	9
Neoplasia de mama	11
Neoplasia de vulva, cérvix, endometrio y útero	8
Neoplasia renal	6
Neoplasia del timo	1
Neoplasias óseas, tejido conectivo y sarcomas	6
Neoplasia de próstata, testículos y pene	6
Neoplasia neuroendocrina	2

relevancia clínica con valores ≥ 7 confirmando alto riesgo de infección por el microorganismo colonizador; puntajes < 7 confieren un bajo riesgo. El segundo en ser valorado fue el *Increment CPE-score* (ICS) siendo un puntaje que valora el riesgo de mortalidad a 30 días en los pacientes que desarrollaron infección clínica por el microorganismo colonizador; se considera de alto riesgo puntajes ≥ 8 puntos y de bajo riesgo los menores a estos. De nuestra población analizada, 146/217 pacientes tuvieron aislamiento de EPC 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 éstos, 14 (17,2%) presentaron infección por EPC-KPC y 67 (82,7%) infecciones por microorganismos no EPC-KPC. El 64% (9/14) de estos pacientes con infección por EPC-KPC tuvo un valor de GRS ≥ 7 para alto riesgo, el 57% (8/14) falleció durante la misma hospitalización y de este grupo, 87,5% (7/8) tenía un ICS > 8 puntos para alto riesgo.¹⁷

Análisis estadístico

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. En primer lugar, 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 ($p = 0,78$) siendo el hallazgo negativo; de igual forma, la distinción entre leucemias y linfomas para riesgo de infección no tuvo correlación ($p = 0,59$) y ($p = 0,24$), 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 > 65 años ($p = 0,041$) sí demostraron una relación significativa con el desarrollo de infección.

Por otra parte, las variables de laboratorio analizadas presentaron una relación directa con la infección. La presencia de hipoalbuminemia definida como un valor sérico $< 3,5$ g/L se correlacionó con el desarrollo de infección en pacientes oncológicos colonizados ($p < 0,01$). De igual manera, se evidenció que la presencia de neutropenia, definida por un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1.500 céls/mm³, tuvo 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: leve ($p = 0,94$), moderada ($p = 0,67$), grave ($p = 0,20$) y sólo la neutropenia profunda ($p < 0,01$) presentó por separado correlación estadística con el riesgo de infección.

Por último, fue analizada la presencia de dispositivos invasivos en el grupo de estudio, encontrándose que

43% de los pacientes portaba un dispositivo invasivo; el más frecuentemente hallado fue el catéter venoso central (24,9%), seguido de las nefrostomías (3,7%) toracocentesis (3,2%). Se demostró la presencia de correlación entre dispositivos invasivos con el riesgo de infectarse ($p < 0,01$); al hacer la distinción puntual se encontró que el catéter venoso central, gastrostomía, traqueostomía, catéter de hemodiálisis e intubación orotraqueal tuvieron relación estadísticamente significativa con el desarrollo de infección (sus valores se describen detalladamente en la Tabla 2).

El análisis multivariado de variables predictoras para desarrollar infección en pacientes oncológicos colonizados por enterobacterias productoras de BLEE y EPC arrojó como resultado que tener hipoalbuminemia aumentaba el riesgo (OR 3,3, IC 1,5-7,1, $P < 0,01$), la presencia de dispositivos invasivos aunaba la aparición de infecciones (OR 5,8, IC 3,0-11,4, $P < 0,01$) y la neutropenia en general, sin distinguir su clasificación, predijo el desarrollo de infecciones (OR 4,1, IC 1,5-11,4, $P < 0,01$). Dentro de las variables analizadas no fueron identificadas características clínico-patológicas protectoras con respecto al desarrollo de infección. El resumen del análisis bivariado como del multivariado se encuentra descrito en la Tabla 2.

Complementariamente se realizó un análisis acerca de los factores asociados a mortalidad en pacientes oncológicos colonizados por microorganismos productores de BLEE y EPC. Es menester hacer la salvedad que el análisis para asociación de mortalidad se hizo en toda la población colonizada, independientemente de si desarrollaron o no infección. Los resultados reflejan que la estancia en UCI ($p < 0,01$), desarrollar infección/es ($p = 0,006$), tener dispositivos invasivos ($p = 0,01$) y la hipoalbuminemia mostraron asociación estadística con la mortalidad. Por el contrario, e inesperado, el uso de antibioterapia inapropiada ($p = 0,366$), la neutropenia ($p = 0,491$) y la edad mayor a 65 años ($p = 0,240$) no presentaron asociación con el riesgo de mortalidad.

Discusión

Esta investigación muestra diversos resultados pudiéndose identificar principalmente que el riesgo de presentar infección clínica manifiesta al tener colonización gastrointestinal por microorganismos productores de BLEE y EPC es de 17%. Este hallazgo es muy similar a un estudio de revisión sistemática realizado por Tischendorf y cols., que reportara 16,5% de riesgo de infectarse. En esa misma revisión la mortalidad de los pacientes quienes desarrollan infección oscilaba entre 30 y 75%, aunque con un rango amplio, parte de dicha revisión sistemática de literatura científica tiene congruencia con nuestros resultados que reportan 33% de mortalidad⁸.

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado de los pacientes oncológicos (n: 217) colonizados por microorganismos productores de BLEE y EPC. Colombia, 2019-2020

Variable	Infectados	No infectados	ORa	IC 95	P
	n/n	n/n			
	Análisis univariado		Análisis multivariado		
Neoplasia hematológica	37/89	52/89			0,89
Neoplasia sólida	61/129	68/129			0,78
Leucemias	19/31	12/31			0,59
Linfomas	19/46	27/46			0,24
Quimioterapia	58/143	85/143			0,27
Radioterapia	15/34	19/34			0,54
Mucositis	17/22	5/22	2,34	0,5-10,9	0,002
Edad > 65 años	34/85	47/85	0,6	0,30-1,2	0,041
Estancia en UCI	48/65	17/65	1,7	0,70-4,5	< 0,01
Hipertensión arterial	24/55	31/55			0,37
Diabetes mellitus tipo 2	9/22	13/22			0,56
Cardiopatía isquémica	3/8	5/8			0,51
Falla cardíaca	2/5	3/5			0,68
Enf. cerebrovascular	0/1	1/1			0,32
EPOC	5/13	8/13			0,44
Hepatopatía	2/3	1/3			0,53
Enfermedad renal moderada-grave	10/14	4/14			0,07
Enfermedad gastrointestinal	1/2	1/2			0,97
Enfermedad autoinmune	3/6	3/6			0,95
VIH/SIDA	0/3	3/3			0,08
Hipoalbuminemia	88/154	66/154	3,3	1,5-7,1	< 0,01
Neutropenia	46/70	24/70	4,1	1,5-11,4	<0,01
Neutropenia leve	5/10	5/10			0,94
Neutropenia moderada	5/9	4/9			0,67
Neutropenia severa	13/21	8/21			0,20
Neutropenia profunda	22/30	8/30	0,7	0,25-8,8	<0,01
Dispositivos invasivos	70/94	24/94	5,8	3,0-11,4	<0,01
Catéter venoso central	43/54	11/54	2,2	0,66-7,4	0,01
Nefrostomía	5/8	3/8			0,13
Toracocentesis	3/8	5/8			0,74
Paracentesis	5/9	4/9			0,43
Gastrostomía	4/5	1/5	5,4	0,88- 11,2	0,020
Traqueostomía	10/11	1/11	5,0	0,5-4,9	0,007
Colostomía	4/5	1/5			0,15
Catéter de hemodiálisis	4/5	1/5	3,4	0,41-7,2	0,038
Tubo orotraqueal	13/16	3/16	0,9	0,18-4,5	0,007

Con respecto a la colonización, en nuestro estudio fueron predominantes los pacientes que compartían en sus aislados patrones de resistencia tanto por BLEE como por EPC (43%), seguido por microorganismos productores de BLEE 31,3% y EPC 24,4%, hallazgos discrepantes con series europeas que reportan predominancia de aislados en colonización para EPC de hasta 59%⁴. La colonización de otros sitios anatómicos fue valorada como riesgo de presentar infección y ha sido demostrada en otras series como riesgo de infección (OR 7,2, IC 3,5-14,7); de igual manera fue demostrado para el uso previo de piperacilina/tazobactam evaluado en los 28 días previos al desarrollo de infección (OR 2,5, IC 1,3-4,8)¹⁸.

Las comorbilidades de los pacientes de este estudio fueron analizadas con base al Charlson *comorbidity score*. De las comorbilidades descritas en nuestro estudio, ninguna demostró fuerza de asociación con el riesgo de presentar infección clínica en pacientes colonizados por microorganismos productores de BLEE y EPC. En una serie estadounidense valoraron diferentes morbilidades y el riesgo de infección en pacientes colonizados críticamente enfermos con resultado significativo únicamente para enfermedad hepática ($p = 0,03$)¹⁹.

El 48,8% (106/217) de nuestros pacientes presentó al menos un episodio de infección durante la observación, cifra cercana al doble de la incidencia reportada por Cattaneo y cols.^{4,20}, correspondiente al 25,7%, pero al momento de comparar la incidencia de infección por el mismo microorganismo aislado en el hisopado rectal, se encontró una cifra de 16%, muy similar a la del presente estudio. El agente más frecuentemente aislado en la presente serie fue *K. pneumoniae* 29/106 (27,4%) en congruencia con series comparativas con 15/37 casos (40,5%) y similares^{4,21}. Con respecto al análisis multivariado, este estudio comparativo identificó variables predictoras protectoras como el diagnóstico de linfoma (OR 0,2, IC 0,06-0,6) $p = 0,007$ ⁴.

Otro estudio donde evalúan riesgo de infectarse en pacientes colonizados que se encuentran en unidad de cuidados intensivos²² refirió que 21,1% de los pacientes desarrolló infección, cifra llamativamente baja en comparación a nuestra serie que incluso documenta el ingreso a unidad de cuidados intensivos como un factor de riesgo ($p < 0,01$); esta diferencia podría explicarse en relación al 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, el foco identificado más frecuente de infección fue la bacteriemia con 58/106 (54,7%), seguido de infección de vías urinarias 19/106 (17,9%) y 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 bacteriémicos puede obedecer a las múltiples disrupciones que padece el paciente oncológico, a saber, el inmunocompromiso determinado por la neutropenia ($p < 0,01$) documentado en el estudio de Korona y cols.¹², la neutropenia profunda ($p < 0,01$) como describen estudios similares¹⁴, deterioro de la barrera gastrointestinal considerando la mucositis ($p = 0,02$) que permite la traslocación bacteriana, exposición previa a antibioterapia de amplio espectro y el uso de múltiples dispositivos invasivos ($p < 0,01$); estos puntos ya evidenciados en nuestro estudio como variables en correlación con infección y, además, con valor predictor 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 estudios⁹, entre los cuales resaltan la exposición a antibioterapia, en especial carbapenémicos ($p < 0,001$) y neutropenia sin resolver ($p = 0,0043$); en los datos aportados no se encontraron diferencias significativas entre las variables de laboratorio analizadas, discrepando con nuestros resultados que evidencian la hipalbuminemia, tanto como factor de riesgo ($p < 0,01$), como valor predictor (OR 3,3, IC 1,5-7,1, $p < 0,01$)⁹.

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 β -2 microglobulina ($p < 0,001$) y lactato deshidrogenasa ($p = 0,04$), comparaciones importantes para reconocer en población hematológica, pero que se salen del alcance de nuestro estudio¹².

De nuestro estudio, la aplicación del GRS y del ICS arrojó resultados interesantes. Del total de pacientes, 146/217 estaban colonizados por EPC, 81/146 (55,5%) presentaron infección documentada, 14 pacientes (17,2%) presentaron infección por EPC-KPC y 67 (82,7%) infecciones por microorganismos no productores de KCP. Al aplicar el GRS a este grupo, se encontró que 64% tenían un valor ≥ 7 , aunque discrepa del porcentaje del estudio original que se aproxima al 76%; esta es la primera aproximación que se realiza aplicando esta escala a las demás EPC, haciendo la salvedad que no fueron excluidos los microorganismos diferentes a *K. pneumoniae*. Por otro lado, al aplicar el ICS, 87,5% de los pacientes que fallecieron tenía un ICS > 8 puntos, valores aún más

correlacionados con la aplicación de esta escala a *K. pneumoniae*. Debe dejarse claro que el propósito inicial de este estudio nunca fue la validación de estas escalas, pero se buscó generar la primera descripción de estas escalas para las demás enterobacterias¹⁷.

Es importante resaltar que el presente estudio tiene ciertas limitaciones, dentro de lo que no fue considerado el estado de colonización por bacterias grampositivas resistentes que son de relevancia clínica pero de baja prevalencia en el fenómeno estudiado. De igual manera, se debe precisar que durante el análisis de la población no fueron incluidos pacientes no colonizados dado que el principal objetivo buscado fue determinar el comportamiento de la colonización en los fenómenos clínicos. Y, por último, en el análisis de mortalidad es un proceso complementario que busca dar una perspectiva inicial de este fenómeno en esta población tan específica; un análisis

de mortalidad amplio y detallado es ajeno a los propósitos del presente estudio.

Conclusiones

- La hipoalbuminemia, los dispositivos invasivos y la neutropenia son variables predictoras de riesgo de infección en pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE y EPC.
- No existe una correlación directa entre la presencia de neoplasia oncológica u hematológica y el desarrollo de infecciones.
- La incidencia general de infecciones en la población de estudio ascendió a 48,9%; la incidencia de infección con el mismo microorganismo identificado en la colonización gastrointestinal fue de 17%.

Referencias bibliográficas

- 1.- Training C. Multidrug-resistant bacteria. *Br J Hosp Med*. 2018; 79(5): 66–9. doi: 10.5001/omj.2016.86.
- 2.- Medina E, Pieper D H. 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*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 3–33. doi.org/10.1007/82_2016_492.
- 3.- Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis*. 2018; 71: 59–64. doi.org/10.1016/j.ijid.2018.03.022.
- 4.- 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. Doi.org/10.1371/journal.pone.0224465.
- 5.- Nycz B T, Dominguez S R, Friedman D, Hilden J M, Ir D, Robertson C E, et al. Evaluation of bloodstream infections, *Clostridium difficile* infections, and gut microbiota in pediatric oncology patients. *PLoS One*. 2018; 13(1): 1–16. doi.org/10.1371/journal.pone.0191232.
- 6.- 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; 71(10): 2729–39. doi: 10.1093/jac/dkw221.
- 7.- 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. doi: 10.1016/j.drug.2006.05.005.
- 8.- Tischendorf J, De Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review. *Am J Infect Control*. 2016; 44(5): 539–43. doi: 10.1016/j.ajic.2015.12.005.
- 9.- 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. doi: 10.3855/jidc.11189.
- 10.- Torres-González P, Cervera-Hernández M E, Niembro-Ortega M D, Leal-Vega F, Cruz-Hervert L P, García-García L, et al. Factors associated to prevalence and incidence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* fecal carriage: A cohort study in a Mexican tertiary care hospital. *PLoS One*. 2015; 10(10): 1–13. doi.org/10.1371/journal.pone.0139883
- 11.- Chiotos K, Tamma P D, Flett K B, Naumann M, Karandikar M V, Bilker W B, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(12): 1–9. doi: 10.1128/AAC.01440-17.
- 12.- Korona-Głowniak I, Grywalska E, Grzegorzczak 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. doi: 10.3390/jcm8060861.
- 13.- Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet A M, Bragantini D, Eggimann P, Huttner B D, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(7): 807–17. doi: 10.1016/j.cmi.2019.01.005.
- 14.- 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. doi: 10.1186/s12879-017-2297-9.
- 15.- Van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence*. 2017; 8(4): 460–9. doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343.
- 16.- Cantón R, Canut A, Morosini MI, Oliver A. Breakpoints for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Is the problem solved? *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2014; 32(S4): 33–40. doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70172-7.
- 17.- 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. doi: 10.1093/cid/cix991.
- 18.- Hess A S, Kleinberg M, Sorkin J D, 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. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.022.
- 19.- McConville T H, Sullivan S B, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann A C. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0186195.
- 20.- Trecarichi E M, 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. doi: org/10.1371/journal.pone.0224465,
- 21.- Jaiswal S R, Gupta S, Kumar R S, Sherawat A, Rajoreya A, Dash S K, et al. Gut colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* adversely impacts the outcome in patients with hematological malignancies: Results of a prospective surveillance study. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2018; 10(1): 1-8. doi: 10.4084/MJHID.2018.025.
- 22.- 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. doi: 10.1099/jmm.0.000921.