



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”**

**“PREVALENCIA E INCIDENCIA DE COLONIZACIÓN EN TRACTO
GASTROINTESTINAL POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS Y ENTEROCOCCUS FAECIUM RESISTENTE A VANCOMICINA
EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE
AGUDA Y RECEPTORES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS”**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA
PRESENTA:

DRA. ANA FERNANDA RAMOS MENCHELLI

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA FERNANDA GONZÁLEZ LARA

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

PROFESOR TITULAR:

DR. GUILLERMO RUIZ PALACIOS Y SANTOS

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



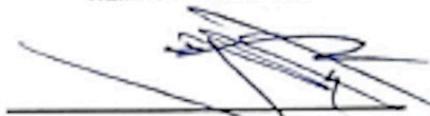
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

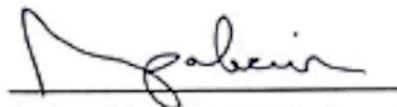
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"PREVALENCIA E INCIDENCIA DE COLONIZACIÓN EN TRACTO
GASTROINTESTINAL POR ENTEROBACTERIAS RESISTENTES A
CARBAPENÉMICOS Y ENTEROCOCCUS FAECIUM RESISTENTE A
VANCOMICINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Y RECEPTORES DE
TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS"**



Dr. José Alberto Ávila Funes
Director de Enseñanza



Dr. Guillermo Miguel Ruiz Palacios y Santos
Profesor Titular del Curso de Especialidad de Infectología



Dra. María Fernanda González Lara
Tutor Principal



Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Tutor Principal



Dra. Ana Fernanda Ramos Menchelli
Sustentante
Médico Residente de Infectología

Tabla de contenido

I.	Resumen	1
II.	Marco teórico.....	3
III.	Justificación	7
IV.	Hipótesis.....	8
V.	Objetivos	8
VI.	Material y Métodos.....	9
VII.	Análisis estadístico	16
	Aspectos éticos y riesgos esperados.....	16
VIII.	Resultados.....	17
	Tabla 1. Características basales de la población.....	18
	Tabla 2. Diferencia características basales por tipo de ingreso	21
	Tabla 3. Antibióticos durante el estudio	22
	Figura 2. Diferencia entre días del diagnóstico al ingreso del estudio.....	23
	Tabla 4. Desenlaces clínicos	23
	Tabla 5. Desenlaces clínicos	24
	Tabla 6. Infecciones durante el estudio	25
	Figura 3. Aislamientos hemocultivos marzo- septiembre 2023	26
	Figura 4. Sensibilidad enterobacterias hemocultivos marzo-septiembre 2023	26
	Figura 5. Sensibilidad hemocultivos gram positivos marzo- septiembre 2023.....	27
	Tabla 7. Modelo de regresión logística factores asociados a colonización por CRE	30
	Tabla 8. Modelo de regresión logística factores asociados a colonización por VRE	31
	Tabla 9. Modelo de regresión logística factores asociados a infección por CRE.....	32
IX.	Discusión	33
X.	Conclusiones.....	35
XI.	Referencias bibliográficas.....	35

I. Resumen

Introducción: El incremento en infecciones por bacterias multidrogorresistentes es alarmante y tiene una repercusión importante en la salud pública. La colonización por estos microorganismos precede en un gran número de casos a infecciones por estos patógenos, sin embargo la incidencia de infección en portadores no esta bien definida. Los pacientes con leucemia presentan una alta tasa de complicaciones infecciosas, siendo la tercera causa de muerte dentro de los primeros 100 dias despues del trasplante.

Objetivo: Describir la prevalencia e incidencia de colonización en heces por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y mieloide aguda recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión o durante eventos de neutropenia grave y fiebre; así como en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Material y métodos: Se obtuvo una muestra de heces al ingreso y de manera semanal en los pacientes durante los internamientos hospitalarios hasta documentar colonización. Se inoculó en un tubo con caldo soya-tripticasa con un disco de 10 mcg de ertapenem y para la detección de *Enterococcus faecium* resistente vancomicina la muestra se inoculó en un agar fenil-etil-alcohol/sangre con vancomicina y se incubó en atmosfera aerobia a 35 grados centígrados por 24 horas. Posteriormente se realizó una identificación mediante espectrometría de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, GmbH, Leipzig, Alemania). La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante la plataforma Vitek 2 (Biomérieux, Marcy-L'Etoile, Francia). Posteriormente se realizó pruebas para detección de carbapenemasas (mCIM) y eCIM.

Resultados: En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y mieloide aguda recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión o durante eventos de neutropenia grave y fiebre y receptores de trasplante alogénico de celulas

progénitoras hematopoyéticas la incidencia acumulada de CRE al cabo de 6 meses de estudio fue de 37% y de VRE fue de 12 en 6 meses de seguimiento. En este periodo de seguimiento hubo 2 episodios de bacteriemia por CRE (10%). El grupo de pacientes colonizados por CRE tuvo una mayor incidencia de muerte que aquellos que no estaban colonizados (60% vs 11.76% $p=0.025$) En el modelo de regresión logística, la edad se asoció a un mayor riesgo de colonización por CRE. No se encontraron factores asociados a infección o mortalidad. Se requieren más estudios para determinar e implementar medidas para disminuir el riesgo de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en esta población de alto riesgo.

Conclusión: La prevalencia e incidencia acumulada de CRE al cabo de 6 meses de estudio fue de 37% y de VRE fue de 12 en 6 meses de seguimiento, mayor a la esperada. Se requieren más estudios para determinar e implementar medidas para disminuir el riesgo de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en esta población de alto riesgo.

II. Marco teórico

Las leucemias linfoblástica y mieloide aguda son enfermedades mortales. Los pacientes con estas condiciones reciben esquemas de quimioterapia intensivos que resultan en daño a la mucosa intestinal y neutropenia.(1) Estos pacientes reciben profilaxis antimicrobiana y frecuentemente son sometidos a tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro. (2) Todos estos factores hacen de ellos un grupo en riesgo para el desarrollo de colonización e infecciones por microorganismos resistentes. (3)

El trasplante de células hematopoyéticas (HSCT) es el proceso y la infusión de células progenitoras hematopoyéticas para restaurar la hematopoyesis normal o tratar padecimientos oncológicos. (4) Como parte del acondicionamiento para el trasplante los pacientes reciben esquemas intensivos de quimioterapia con la finalidad de lograr un control de la enfermedad de base e inmunosuprimir al receptor para que acepte al injerto. (2) Estos esquemas también producen daño de la mucosa intestinal y neutropenia. Estos pacientes también reciben profilaxis antimicrobiana previo a la recuperación de la cuenta de neutrófilos. (2,5)

La colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE por sus siglas en inglés) y *Enterococo faecium* resistente a vancomicina (VRE) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones por estos microorganismos.(6,7)

La incidencia acumulada de colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos varía de acuerdo a las poblaciones estudiadas. El estudio de Willems *et al.* fue una revisión sistemática en donde incluyeron 9,034 pacientes con colonización por microorganismos multidrogosresistentes que incluyeron *Acinetobacter baumannii* multidrogosresistente, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias con beta lactamasa de espectro extendido y enterobacterias resistentes a carbapenémicos. (8) En este estudio se calculó una incidencia acumulada del 19% a 30 días. (8)

En un estudio multicéntrico se demostró que la tasa de colonización en pacientes con trasplante autólogo y alogénico es de 1 y 2.4% respectivamente. De estos pacientes 25.8 y 39.2% desarrollaron de manera subsecuente bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenémicos.(9) Hablando de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) Benamu *et al.* reportan una prevalencia hasta del 40% en estudios recientes. (6)

Con base en la incidencia descrita en la literatura, las guías americanas de trasplante de células hematopoyéticas, recomiendan el tamizaje de enterobacterias resistentes a carbapenémicos en donde la prevalencia de estos agentes es alta o en pacientes referidos de áreas endémicas de para estos microorganismos. (10) Sin embargo, no existe un consenso uniforme acerca de las recomendaciones acerca del tamizaje para identificar Enterobacterias resistentes a carbapenémicos. (11)

Por otra parte, la colonización por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina se asocia a infecciones durante el proceso de trasplante de células hematopoyéticas (32% vs 7% $p=0.001$), incluyendo bacteriemia durante en preinjerto (9%) y post injerto (9%)(6) Se calcula una tasa de progresión de colonización a bacteriemia del 11%. Algunos factores de riesgo que se mencionan son el uso de vancomicina después de la detección de VRE, duración prolongada de neutropenia >30 días, inmunosupresión, y documentación reciente de colonización. (6)

Forcina *et al.* reportó una reducción en la mortalidad por infecciones intravasculares causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos a un año post trasplante en pacientes en los que se aplicó tamizaje semanal con precauciones por contacto y terapia antimicrobiana dirigida en episodios de neutropenia grave y fiebre. (12) El tamizaje también puede ser una estrategia útil para emplear estrategias de descolonización en estos pacientes. (13)

En un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos se determinó que las leucemias agudas tienen la incidencia más alta de complicaciones infecciosas,

siendo del 70% en leucemia mieloide aguda y 73.1% en leucemia linfocítica aguda (14)

Debido a la naturaleza, duración y severidad de la inmunosupresión en los receptores de células progenitoras hematopoyéticas, las infecciones bacterianas son una característica común en el curso del postrasplante. Los sitios de infección más comunes son intravasculares, generalmente asociados a infección de catéter, pulmonares, gastrointestinales e infecciones de tejidos blandos.(2) La mayor proporción de infecciones bacterianas ocurren en el periodo pre injerto; esto se debe a la combinación de neutropenia y mucositis la cual permite la translocación de bacterias de la cavidad oral y tracto gastrointestinal a la circulación.(2)

En un estudio prospectivo, multicéntrico en 444 pacientes que recibieron trasplante de células hematopoyéticas de 2006 a 2011 en 4 centros de trasplante en Estados Unidos se determinó que las infecciones intravasculares fueron las más prevalentes. Ocurrieron en 231 pacientes (56%) de los pacientes que tuvieron infección.(5) Dentro de las bacteriemias, las más comunes fueron causadas por bacterias Gram positivas (56%), bacterias gram negativas en 93 pacientes (21%) y polimicrobianas en 50 pacientes. (12%)(5)

El consenso italiano de manejo de infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente en trasplante de células hematopoyéticas, recomienda el tamizaje mediante hisopado rectal antes del trasplante de células hematopoyéticas (HSCT) como parte de la evaluación rutinaria. (15) En aquellos pacientes postrasplantados con complicaciones intestinales como enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), también recomiendan el cultivo fecal, y en los pacientes que no estuvieron colonizados inicialmente, pero tuvieron un reinternamiento también se recomienda repetir el tamizaje.

La detección de colonización en estos pacientes se puede detectar mediante la detección en las heces o en hisopado rectal. La literatura es contradictoria en cuanto a cuál es la mejor muestra para realizar el tamizaje.

En varios estudios se ha demostrado que la detección de colonización es más sensible mediante el hisopado rectal comparado con el cultivo fecal. (16) En un estudio prospectivo en Sao Paulo de 200 pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, se comparó la efectividad de la detección de colonización en heces mediante cultivo e hisopado rectal. En este estudio se determinó que, de los 554 cultivos realizados, sólo el 12% de los pacientes tuvo un cultivo fecal positivo comparado con el 27% de los pacientes que tuvo un resultado de CRE mediante hisopado. (7)

Algunos estudios han reportado una mayor eficacia del tamizaje seriado mediante cultivo fecal comparado con una estrategia de tamizaje puntual. En el estudio de Yang *et al.* se estudió de manera prospectiva la tasa de colonización en 359 pacientes receptores de células hematopoyéticas. En aquellos pacientes en los que solo se hizo tamizaje 1 semana antes del trasplante 3 pacientes (1.5%) estuvieron colonizados. Cuando se realizó tamizaje semanal, 21 pacientes (10.85%) se detectaron como portadores. (16)

Para el diagnóstico microbiológico de colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos existen los métodos de susceptibilidad basados en cultivos y los métodos moleculares.(13) Uno de los métodos más recomendados para la determinación de la susceptibilidad es el propuesto por la CDC.(17) Este método se hace en un medio enriquecido que requiere la incubación de la muestra en heces en 5 ml de caldo soya- tripticasa con un disco de 10 µg de disco de Ertapenem o Meropenem, seguido de un subcultivo de agar McConkey.(18)

La sensibilidad reportada por el método de CDC para KPC o VIM es de 65-6 a 98.8% con especificidad de 49-6- 100%. La sensibilidad para OXA-48 es de 57.6%(17)

Los métodos basados en cultivos tienen la desventaja que tardan hasta 72 horas para determinar el patrón de susceptibilidad. Por lo tanto, se han desarrollado

métodos rápidos para detección de carbapenemasas que incluyen pruebas moleculares para detectar la presencia de genes productores de carbapenemasas y pruebas de detección fenotípica para la detección *in vitro* de la actividad de estas enzimas. (13)

Las pruebas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y ensayo con microarreglos permiten una detección rápida de genes productores de carbapenemasas. Sin embargo, son pruebas costosas y requieren una especialización tecnológica. (13,19)

Las pruebas rápidas fenotípicas para la detección de actividad de carbapenemasas incluyen métodos inmunocromatográficos como ND-CARBA 5 y espectrofotometría de masas (MALDI TOF MS) (13,19)

ND-Carba 5 es un método inmunocromatográfico en el cual se aplica el analito en el reactivo y los antígenos (beta lactamasas) migran por la membrana de nitrocelulosa por capilaridad. Forman un complejo utilizando nanopartículas de oro coloidales. Estos anticuerpos conjugados con inmobilizados por anticuerpos específicos contra estos antígenos, produciendo una banda visible. (20)

Este método detecta las carbapenemasas más comunes KPC, OXA 48, VIM, IMP, NDM con una sensibilidad y especificidad de 84-99.2% y 95.3%-100% respectivamente cuando se aplica directamente de las botellas de hemocultivos. (20)

III. Justificación

El incremento en infecciones por bacterias multidrogorresistentes es alarmante y tiene una repercusión importante en la salud pública. Se sabe que la colonización por estos microorganismos precede en un gran número de casos a infecciones por

estos patógenos, sin embargo la incidencia de infección en portadores no esta bien definida. (8)

Los pacientes con leucemia, sobre todo aquellos post trasplantados de médula ósea presentan una alta tasa de complicaciones infecciosas, siendo la tercera causa de muerte dentro de los primeros 100 días despues del trasplante. (21)

Los pacientes con TCPH tienen una inmunodeficiencia particular por la combinación de radioterapia, quimioterapia e inmunosupresores durante el trasplante, por lo que son una población en alto riesgo de infecciones por CRE. Debido a las pocas opciones terapéuticas que existen contra estos microorganismos, la tasa de mortalidad en estos pacientes es alta (51-65%)(16)

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no tenemos informacion acerca de la incidencia de colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas ni enterococos resistentes a vancomicina. Esta información es relevante para desarrollar estrategias de control de infecciones, como tamizaje en estos pacientes, ajuste del tratamiento empírico en episodios de neutropenia grave y fiebre asi como para el desarrollo de ensayos clínicos futuros para implementar medidas de prevención en estos pacientes.

IV. Hipótesis

Hipótesis: Se documentará colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos o *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en 20% de los participantes.

V. Objetivos

Objetivo principal único:

- Describir la prevalencia e incidencia de colonización en heces por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y mieloide aguda recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión o durante eventos de neutropenia grave y fiebre; así como en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Objetivo Exploratorio no Protocolizado:

- Explorar si la colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos se asocia a desarrollo de infecciones en pacientes con leucemia aguda y receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
- Describir la frecuencia y tipo de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en la población en estudio.
- Describir los mecanismos de resistencia de las enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en la población del estudio.

VI. Material y Métodos

Para cumplir el objetivo primario se buscó la colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en heces. El tamizaje se realizó al ingreso del paciente durante la quimioterapia de inducción de a la remisión, acondicionamiento para trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y en internamientos ulteriores por neutropenia grave y fiebre.

Se recolectó una muestra de heces de manera semanal durante la hospitalización del paciente. El tamizaje intrahospitalario continuó hasta la documentación de microorganismos resistentes, alta hospitalaria o fallecimiento del paciente. El diagnóstico de colonización solamente podrá realizarse una vez por paciente.

La muestra de heces se envió al laboratorio de microbiología. Para la detección de enterobacterias resistentes a carbapenémicos la muestra se inoculó en un tubo con caldo soya-tripticosa con un disco de 10 mcg de ertapenem. El tubo se cultivó en ambiente aerobio a 35 grados centígrados por 24 horas. Posteriormente se realizó un subcultivo del tubo en agar MacConkey y se incubó en atmosfera aerobia a 35 grados centígrados por 24 horas. Para la detección de *Enterococcus faecium* resistente vancomicina la muestra se inoculó en un agar fenil-etil-alcohol/sangre con vancomicina y se incubó en atmosfera aerobia a 35 grados centígrados por 24 horas.

Las colonias bacterianas obtenidas en estos cultivos se sometieron a identificación mediante espectrometría de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, GmbH, Leipzig, Alemania). La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante la plataforma Vitek 2 (Biomérieux, Marcy-L'Etoile, Francia).

Las enterobacterias con resistencia a carbapenémicos se sometieron a la prueba modificada de inactivación de carbapenémicos (mCIM) para detectar la presencia de carbapenemasas. Para esta prueba se diluyen 2 colonias de la cepa resistente en 2 ml de caldo soya-tripticosa y se añade un disco de meropenem de 10 mcg a la mezcla. El tubo se incubó en atmosfera aerobia a 35 grados centígrados por 2 horas. De forma paralela se sembró una capa homogénea de una cepa control susceptible de *Escherichia coli* (ATC 25922) en agar Mueller-Hinton. El disco de meropenem se extrajo del tubo de caldo soya tripticosa y colocó en medio de la placa con *Escherichia coli* sensible. La placa se incubó en atmosfera aerobia a 35 grados centígrados por 24 horas y se interpretó el resultado al día siguiente según los lineamientos del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). (22)

Las cepas resistentes a carbapenémicos se sometieron a la prueba de flujo lateral NG-Carba-5 (NG Biotech Laboratories, Guipry-Messac, Francia) con la finalidad de obtener la identidad de la carbapenemasas.

Para los aislamientos de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina sólo se realizó la determinación de susceptibilidad mediante la plataforma Vitek 2 (Biomerieux, Marcy-L'Etoile, Francia).

Los instrumentos de medición, reactivos, medios de cultivo, incubadoras, insumos para toma de muestras y cultivos son propiedad del laboratorio de microbiología clínica del instituto.

Toma de muestra de heces: Vaso de recolección para heces y abatelenguas de madera.

Caldo soya tripticasa.

Discos de ertapenem y meropenem de 10 mcg.

Agares Mueller-Hinton, fenil-etil-alcohol y MacConkey.

Espectrometro de masas por tiempo de vuelo MALDI-TOF (Bruker Daltonics, GmbH, Leipzig, Alemania).

Plataforma de susceptibilidad antimicrobiana Vitek 2 (Biomerieux, Marcy-L'Etoile, Francia). Prueba inmunocromatografica de flujo lateral NG-carba-5 (NG Biotech Laboratories, Guipry-Messac, Francia).

Los instrumentos de medición, reactivos, medios de cultivo, incubadoras, insumos para toma de muestras y cultivos son propiedad del laboratorio de microbiología clínica del instituto.

No se aplicaron cuestionarios. Las variables e información se documentaron en una base de datos en Microsoft Excel a la que solamente tendrán acceso los investigadores Ana Fernanda Ramos Menchelli, Oscar Alejandro Fernández García, Bernardo Martínez Guerra y María Fernanda González Lara.

Se realizó un tamizaje en muestra de heces. La muestra se le solicitó al paciente y se le dió el material necesario para tomarla (guantes, cómodo, vaso recolector y abatelenguas). Los pasos para la toma de muestra se detallan en el anexo 1. El tamizaje se realizó al diagnóstico de leucemia aguda. Posteriormente el tamizaje se realizó de manera semanal durante el internamiento de la inducción a la remisión.

Lo mismo se realizó durante hospitalizaciones subsecuentes por eventos de neutropenia grave y fiebre durante el internamiento, así como en pacientes ingresados para recibir trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Los tamizajes correspondientes se detuvieron en los pacientes en los que se documente colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos o *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

En pacientes en los que se documentó colonización el resultado se comunicó a su médico interconsultante del servicio de infectología y al médico encargado de sector a cargo de la hospitalización del paciente

Desenlace primario: Colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Se calculó la prevalencia de colonización por cada una de estas categorías de organismos resistentes al ingreso de los pacientes al estudio. Se calculó la incidencia acumulada de colonización de los participantes para cada una de estas categorías de microorganismos resistentes.

Se documentó la incidencia de infecciones y muerte a 28 días y a los 6 meses del diagnóstico de leucemia o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Variables a estudiar:

- Identificadores: Nombre y número de registro institucional.
- Demográficas: Edad y sexo.
- Diagnóstico.
- Fecha de diagnóstico.
- Esquema de quimioterapia de inducción.
- Necesidad de reinducción y esquema.
- Tratamiento antibiótico al diagnóstico y especificar agentes.
- Profilaxis antibiótica durante inducción a la remisión y especificar agentes.
- Fecha y resultado de muestras enviadas a tamizaje.
- Eventos de neutropenia grave y fiebre con fecha.

Aislamientos microbiológicos en eventos infecciosos.

- Para pacientes con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas: Estatus donador/receptor (emparentado o no emparentado, compatible o no compatible, haploidéntico), esquema de acondicionamiento, profilaxis para enfermedad injerto contra huésped.

- Muerte, causa de muerte y fecha de muerte.

El protocolo no tuvo visitas de seguimiento, los desenlaces a evaluar se monitorizaron mediante revisión semanal del expediente médico electrónico durante los 6 meses de participación en el estudio.

En caso de documentar colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos o *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina esta información se compartió con el médico infectólogo interconsultate del caso del paciente, también con el personal médico a cargo del sector de hospitalización donde se atiende el paciente.. No se emitieron recomendaciones de tratamiento por parte del equipo de investigación. Los médicos tratantes decidieron el tratamiento pertinente en caso de que el paciente desarrolle infecciones.

Tamaño de muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se usó la fórmula para poblaciones finitas. Se consideró un valor N como la cantidad estimada de pacientes con leucemia aguda, y receptores de trasplante de células hematopoyéticas recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión, acondicionamiento u hospitalizados de acuerdo con datos internos Institucionales. Se consideró un valor P como la proporción estimada de pacientes con el desenlace de interés. Mendes et al. reportaron frecuencia de colonización por CRE del 12-27%. Se consideró un margen de error E del 5% y un valor de significancia alfa a dos colas del 0.05 ($Z=1.96$). Se consideró un valor q a la probabilidad de que no ocurra el evento estudiado ($1-P$). Dado lo anterior se estima lo siguiente:

$$Z = 95\% \text{ intervalo de confianza} = 1.96$$

$$E = 5\%$$

N= 55

P= 20%

n=45 pacientes.

Se consideró agregar 10% a la muestra por la pérdida esperada de pacientes en el seguimiento. Por lo tanto, el tamaño de muestra final es de 49 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes >18 años con leucemia linfoblástica o mieloide aguda de reciente diagnóstico recibiendo terapia de inducción a la remisión. Pacientes con leucemia mieloide crónica con transformación blástica también serán incluidos si reciben quimioterapia de inducción.
- Pacientes con leucemia linfoblástica o mieloide aguda internados por eventos de neutropenia grave y fiebre.
- Pacientes ingresados para trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Aceptación por escrito del participante mediante firma del formato de consentimiento informado. El participante recibirá una copia del consentimiento

Criterios de exclusión

- Pacientes con colonización conocida o infecciones previas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos

Criterios de eliminación

- Pacientes que solicitaron ser eliminados o retiren su consentimiento durante su participación en el estudio.

VII. Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se emplearon medidas de tendencia central, las variables categóricas se expresaron con porcentajes y frecuencias, mientras que las continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

Para cumplir el objetivo primario se describió el porcentaje el número de pacientes colonizados por enterobacterias resistentes a carbapenémicos y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Para la determinación de incidencia acumulada se dividió el número de pacientes que desarrollen colonización a lo largo del estudio entre todos los pacientes que ingresaron sin colonización.

Los pacientes ingresaron al estudio durante el internamiento para quimioterapia de inducción a la remisión, acondicionamiento para trasplante y eventos de neutropenia grave y fiebre. Los participantes solo podrán ser incluidos una vez.

Como estadística inferencial se realizó mediante un análisis de regresión logística para explorar variables asociadas con colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos o *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. También se hizo análisis de regresión logística para buscar variables asociadas con infección por estos agentes y mortalidad a 30 días y 6 meses del diagnóstico de leucemia aguda o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Aspectos éticos y riesgos esperados

La toma de muestra de heces no confiere ningún riesgo a la salud o seguridad del participante. Puede llegar a ser incómoda, en caso de que el participante se muestre incómodo se procederá según lo estipulado en el apartado

Aunque la toma de muestra de heces no condiciona riesgos a la salud del paciente si puede ser incómoda.

En caso de que los candidatos se muestren incómodos (mientras no expresen una franca negativa de participar) se procederá de las siguientes maneras:

-Posponer la entrevista e intentar 24-48 horas después cuando el paciente se sienta mejor o menos indispuerto.

Ofrecer asistencia de un miembro del equipo de investigación para toma de muestra de un cómodo.

VIII. Resultados

Se reclutaron 27 pacientes hasta el primero de septiembre. En la **tabla 1**. Se muestran las características basales. La mediana de edad fue de 40 años. La mayoría de las pacientes fueron mujeres (63%). Se reclutaron 17 pacientes con leucemia linfocítica aguda (63%), 9 pacientes con leucemia mielocítica aguda (33.3% y una paciente con diagnóstico de anemia aplásica. En cuanto al motivo de ingreso; 17 pacientes ingresaron en inducción a la remisión (63%), 5 pacientes ingresaron con neutropenia y grave (18.5%) y 5 pacientes para trasplante de células madre hematopoyéticas (18.5%) De los pacientes postrasplantados, 3 pacientes eran de donadores compatibles relacionados (60%) y 2 pacientes de donadores haploidénticos (40%).

Dentro de las comorbilidades, la más frecuente fue Diabetes Mellitus en el 25% de los pacientes e hipertensión en el 18.5%, seguido de obesidad (11.1%). Ninguno de los pacientes tenía otras comorbilidades como EPOC, cirrosis o enfermedad renal crónica. En cuanto a los esquemas de quimioterapia, el más frecuente fue CALGB (40.7%), 3 pacientes recibieron HCVAD (11.1%), seguido de 7+3 (14.8%)

El 44% de los pacientes estuvo internado en terapia intensiva durante el periodo de seguimiento, 29.6% requirió ventilación mecánica no invasiva. 3 pacientes requirieron cirugía abdominal.

Los pacientes que se reclutaron incluyeron pacientes con leucemia aguda en inducción; dentro de este rubro incluyen pacientes en reinducción a la remisión y leucemias crónicas en fase blástica. Otro diagnóstico era pacientes con leucemia en eventos con neutropenia grave y fiebre y pacientes postrasplantados de células hematopoyéticas.

Tabla 1. Características basales de la población

(n=27)	N (%) / Q2 (Q1-Q3)	
Género	Femenino	17 (63)
Edad		40 (31-49)
Tipo de leucemia	LAL	17 (63)
	LAM	9 (33.3)
	Otro	1 (0.7)
	Anemia aplásica	
Tipo ingreso	Ingreso inducción remisión	17 (63)
	Ingreso Neutropenia grave y fiebre	5 (18.5)
	Ingreso alo TCPH	5 (18.5)
Días entre diagnóstico e ingreso al estudio		19 (5-242)
	Compatible relacionado	3 (60)
	Haploidentico	2 (40)
Comorbilidades	Diabetes Meliitus tipo 2	7 (25.9)

	Hipertensión	5 (18.5)	
	Cardiopatía isquémica	0	
	Insuficiencia cardíaca	0	
	EPOC	0	
	Cirrosis	0	
	Enfermedad renal crónica	0	
	EVC	0	
	Obesidad	3 (11.1)	
	VIH	0	
	Demencia	0	
Esquema de quimioterapia	HCVAD	3 (11.1)	
	CALGB	11 (40.7)	
	7+3	4 (14.8)	
	Azacitidina/venetoclax	2 (7.4)	
	BuCY	1 (11.1)	
	Otro		
	ATG ciclofosfamida	1 (3.7)	
	FLAG-IDA-VEN	1 (3.7)	
	Dasatinib	1 (3.7)	
	Daunorrubicina/ácido transretinoico	1 (3.7)	
Estancia en UTI		12 (44.4)	
Ventilacion mecánica durante el estudio		8 (29.6)	
Terapia de reemplazo renal durante estudio		0	

Cirugía abdominal durante el estudio	3 (11.1)
Tipo de cirugía abdominal	Colectomía total+ ileostomía 1 Legrado+ biopsia 1 Reparación aórtica 1
Cirugía torácica	0
Profilaxis antibiótica	5 (18.5)
Exposición a antibióticos 6 meses previos	
Carbapenémicos	10 (37.03)
Piperacilina/ Tazobactam	6 (22.2)
Cefalosporinas 3era generación	4 (14.8)
Vancomicina	10 (37)
Eventos de neutropenia grave y fiebre previo al estudio	0 (0-1)
Eventos de neutropenia grave y fiebre durante el estudio	1 (1-1)
Numero de tamizajes fecales	2 (1-3)

- Las medidas de tendencia central de las variables cualitativas están expresadas en frecuencia y porcentaje, mientras que en las variables cuantitativas están expresadas en mediana y rango intercuartil

En la **tabla 2.** se muestran las características basales divididas por motivo de ingreso. No hubo diferencia entre los eventos de neutropenia grave y fiebre durante el seguimiento, uso de antibióticos, estancia en UTI, o comorbilidades. Los días desde diagnóstico al ingreso del estudio tuvieron una diferencia estadísticamente significativa siendo menor en aquellos pacientes en inducción a la remisión con una

media de 245 días vs. 367 pacientes en alo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, así como la profilaxis antibiótica con ciprofloxacino que fue más frecuente en el grupo de trasplante de células hematopoyéticas.

Tabla 2. Diferencia características basales por tipo de ingreso

	Inducción a la remisión (n=18)	Neutropenia grave y fiebre (n=4)	Alo TCPH (n=5)	Valor de p
Días desde diagnóstico a ingreso al estudio	245 ±674	118±86	367 ±315	P=0.004
Eventos de neutropenia grave y fiebre	1.22±0.73	1±0.81	0.40±0.54	P=0.082
Días de carbapenémicos	13±8	17±22	7.4±7.6	P=0.35
Días con piperacilina Tazobactam	4.61±9.7	4.75±5.6	4.8±7.46	P=0.85
Días cefalosporinas tercera generación	2.06±2.7	5.25±6.18	0	P=0.07
Días exposición a vancomicina	4.33±4.73	14.25±18.61	4.40±6.18	P=0.54
Estancia en UTI	8/18 (44)	¾ (75)	2/5 (40)	P=0.5
Comorbilidades				
DM2	4 (22)	2 (50)	1 (20)	P=0.49
HAS	3	2	0	P=0.14

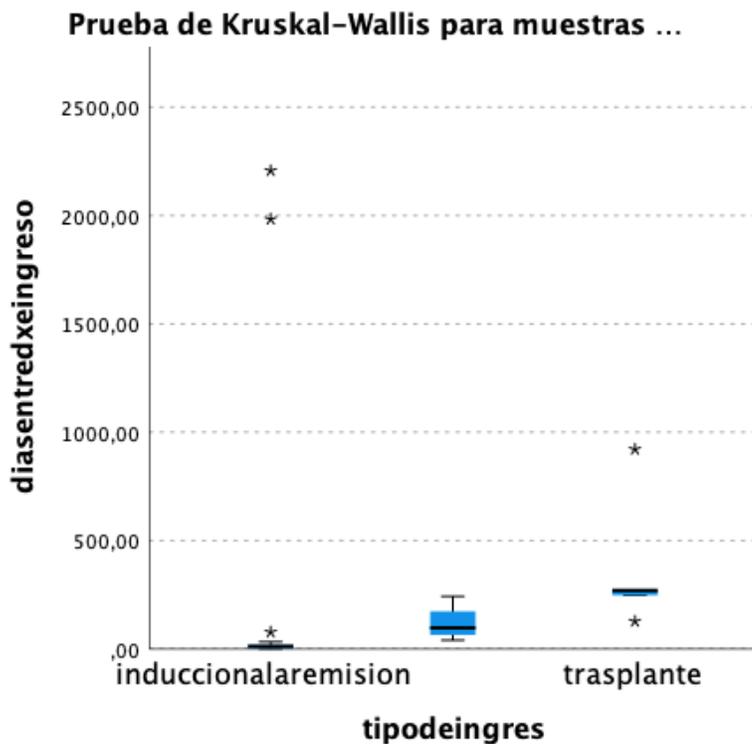
Obesidad	2	1	0	P=0.49
Profilaxis antibiótica	0	0	5	P<0.01

En la **tabla 3** se muestra la frecuencia y días de antibióticos. Los carbapenémicos fueron los antibióticos más frecuentemente indicados. Estos se prescribieron en el 37% de los pacientes, piperacilina/ tazobactam en 22%, 14.8% cefalosporinas de tercera generación y en el 37% de los pacientes de prescribió vancomicina. En la **gráfica 1**. Se muestra la distribución de días de exposición a carbapenémicos en los 3 grupos: inducción a la remisión con un promedio de 13±8 días, el grupo de neutropenia grave y fiebre de 17±22 y alo trasplante 7.4±7.6 días con una p=0.35 (**figura 2**)

Tabla 3. Antibióticos durante el estudio

		N (%) / M (Q1-Q3)
Carbapenémicos	Número de eventos	1 (1-2)
	Días de exposición	11 (4-16)
Piperacilina Tazobactam	Número de eventos	0 (0-1)
	Días de exposición	0 (0-7)
Cefalosporinas de tercera generación	Número de eventos	0 (0-1)
	Días de exposición	0 (0-4)
Vancomicina	Número de eventos	0 (0-1)
	Días de exposición	0 (1-10)

Figura 2. Diferencia entre días del diagnóstico al ingreso del estudio



En la **tabla 4.** se muestran los desenlaces en los pacientes reclutados de marzo a septiembre de 2023. 10 pacientes se colonizaron por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) (31.35%) y 3 pacientes por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VRE). En total hubo dos infecciones por CRE y 2 por VRE. 8 pacientes (29.62%) fallecieron en este periodo de tiempo. La causa de defunción fue choque séptico (2 pacientes), mucormicosis pulmonar (1), mucormicosis rinoorbitocerebral (1), neutropenia grave y fiebre y neumonía (2).

Tabla 4. Desenlaces clínicos

	N (%)
Colonización CRE	10 (31.35)

Colonización VRE	3 (11.1)	
Infecciones por CRE	2 (7.4)	
Infecciones por VRE	2 (7.4)	
Defunción	8 (29.62)	
Causa de defunción	Choque séptico/hemorrágico	2
	Mucormicosis pulmonar	1
	Mucormicosis rinorbitocerebral	1
	Neumonía adquirida en la comunidad	1
	Neumonía intrahospitalaria	2
	Neutropenia grave y fiebre	1

Tabla 5. Desenlaces clínicos

	Colonización por CRE	No colonizados	P valor
Infecciones por CRE	1/16 (6.25)	1/10 (10)	p=0.63
Defunción	6/10 (60)	2/17 (11.76)	p=0.025

En la **tabla 4** se muestran las infecciones registradas en este periodo de seguimiento. Se registraron 21 episodios de bacteriemia; 7 sin foco clínicamente aparente, 3 que se atribuyó a un foco gastrointestinal, 5 infecciones asociadas a catéter, 1 de foco urinario y una miositis. De las bacteriemias por gram negativos el 58% fue sensible a betalactámicos, el 32% BLEE y el 10% CRE. (**figura 4**) De los

microorganismos gram positivos hubo un caso de bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (figura 5.)

Tabla 6. Infecciones durante el estudio

Bacteriemia	N=21
Foco	
Sin foco clinicamente aparente	7
Colitis neutropenica	3
Infeccion asociada a catéter	5
Miositis cuadriceps femoral	1
Foco urinario	1
Foco pulmonar	1
Infección vias urinarias	8 (29.6)
Neumonia	10 (37)
Otros aislamientos	8(29.6)

Figura 3. Aislamientos hemocultivos marzo- septiembre 2023

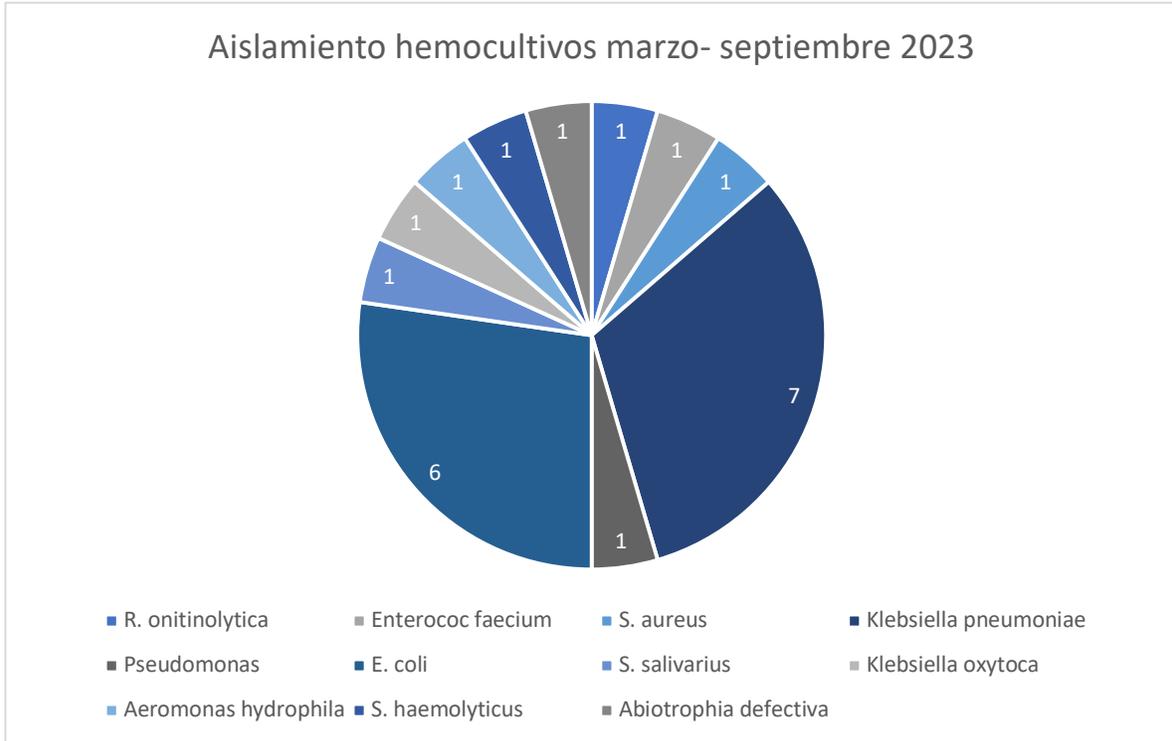


Figura 4. Sensibilidad enterobacterias hemocultivos marzo-septiembre 2023

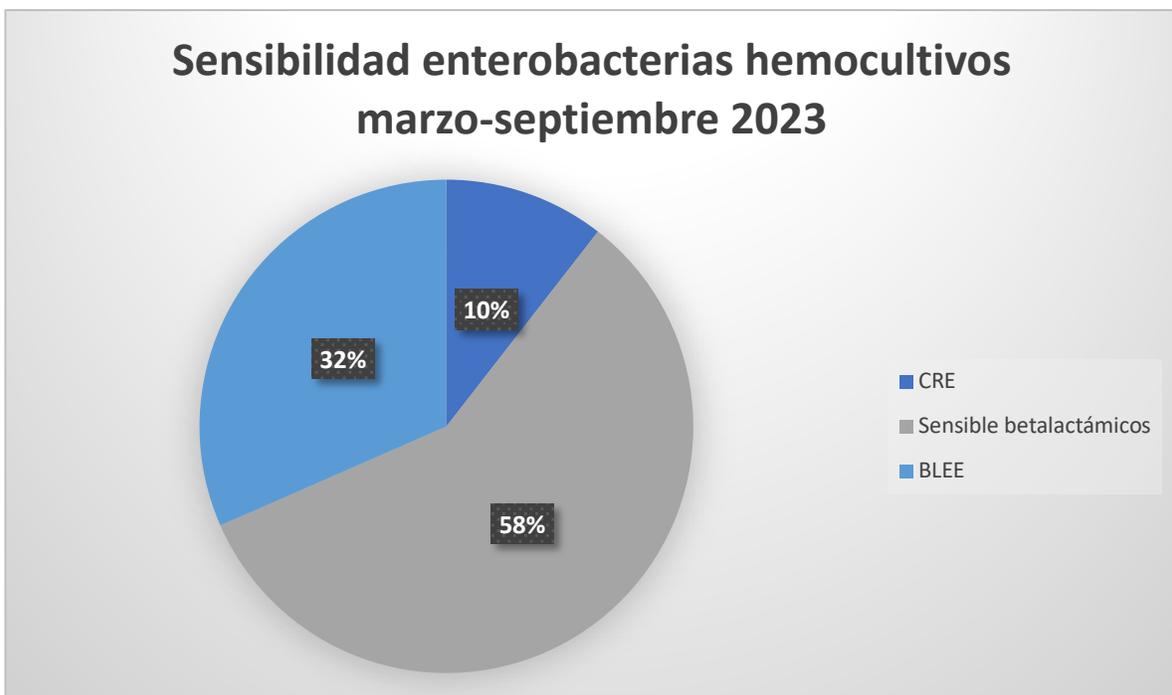
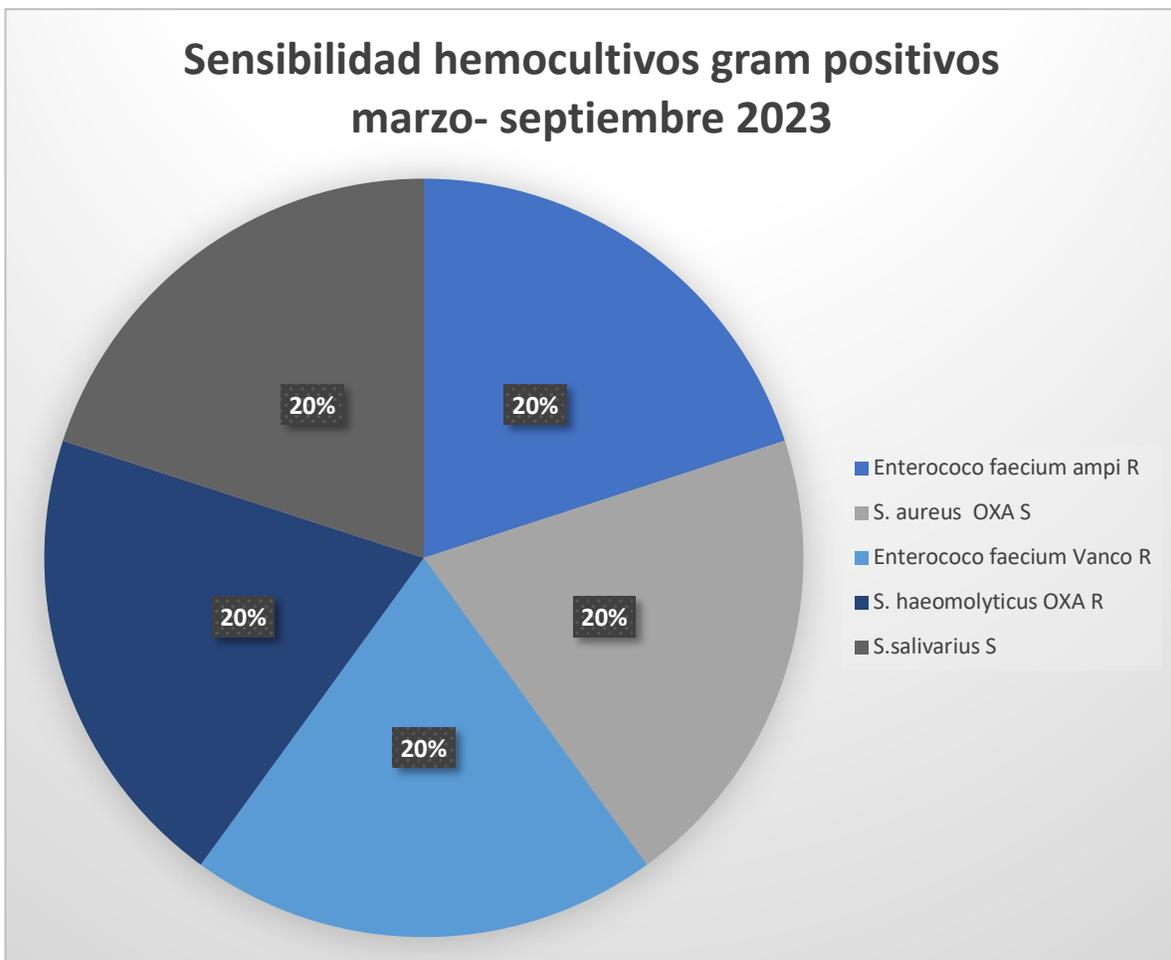
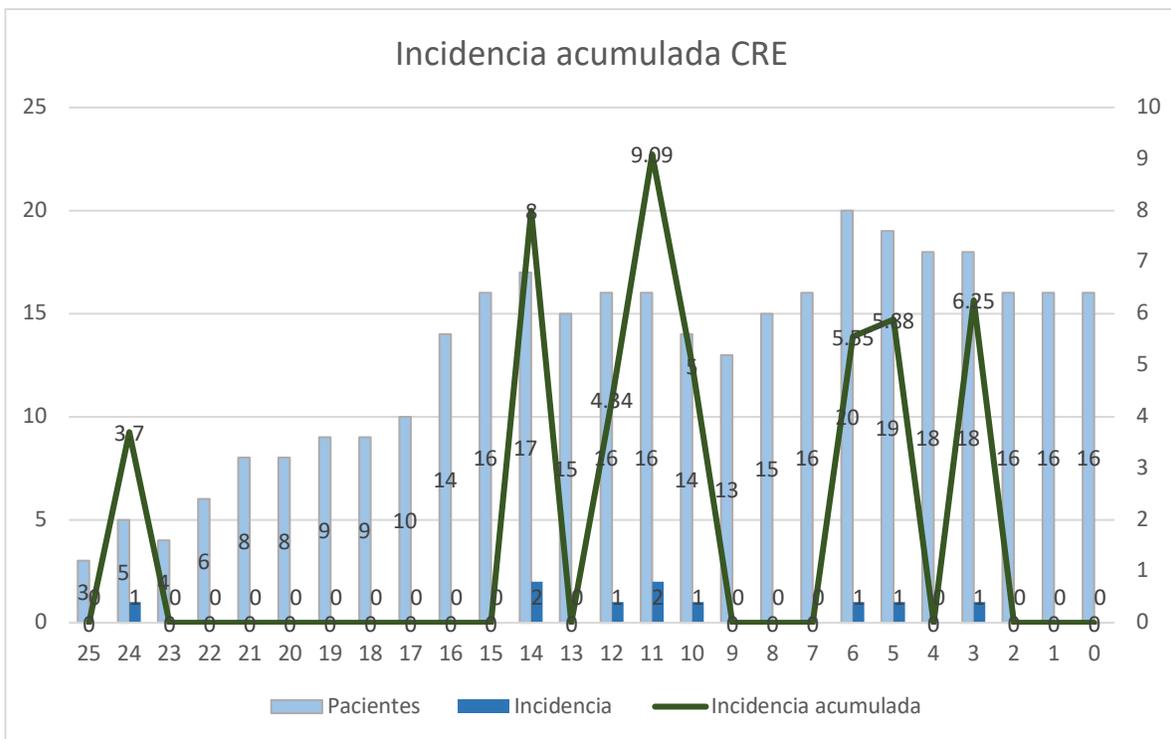


Figura 5. Sensibilidad hemocultivos gram positivos marzo- septiembre 2023.



La prevalencia de colonización por CRE en un periodo de 6 meses fue de 37%. Se calculó la incidencia acumulada de colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en el período de marzo a septiembre de 2023. La población en riesgo al final del estudio fue de 27 pacientes. En la figura se representa la incidencia acumulada semanal. La incidencia acumulada más alta se dio en la semana 11 de 9.09 casos por cada 100 pacientes. Al final del periodo de seguimiento de 6 meses la incidencia acumulada fue de 37% (**Figura 6.**)



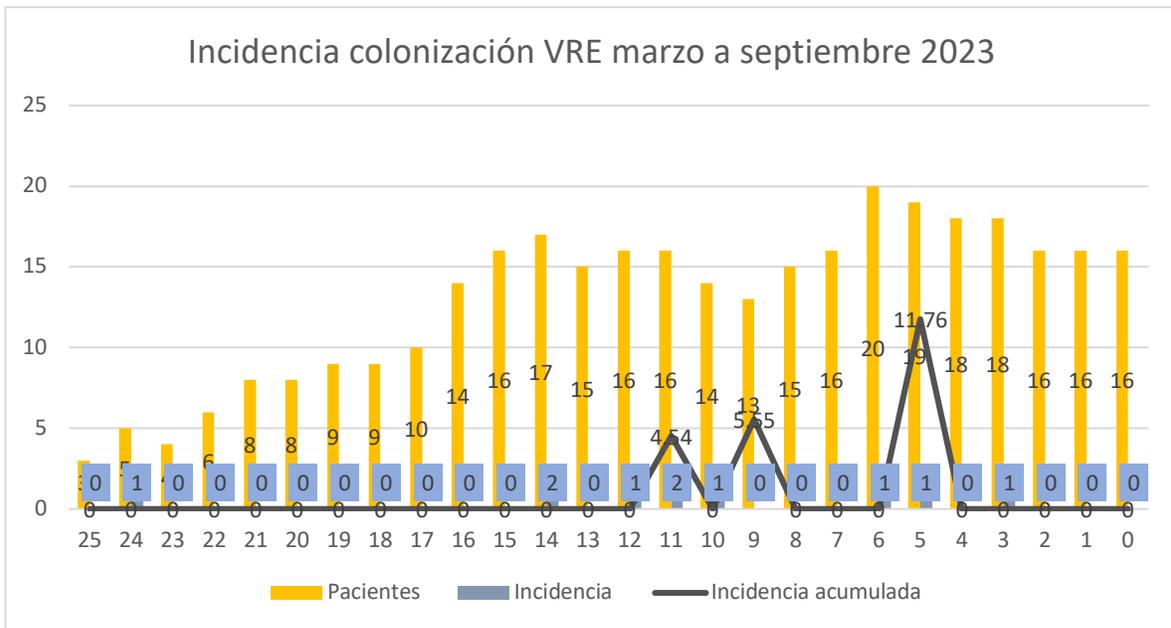
Personas en riesgo

27 27 26 26 26 26 26 26 25 25 25 25 25 25 23 23 22 20 18 17 18 18 17 16 16 14 14

En la **figura 7.** se esquematiza la incidencia acumulada de colonización por VRE. En este seguimiento se censuraron a los pacientes que presentaron colonización por CRE durante el seguimiento o aquellos que fallecieron. El mayor pico de incidencia acumulada se dio en la semana 21 en donde la tasa de incidencia fue de 11.7 casos por 100 personas. La incidencia acumulada en el periodo de seguimiento de 6 meses fue de 12%

La incidencia acumulada de mortalidad a 6 meses fue de 29.62%. Los pacientes que estaban colonizados por CRE tuvieron una mayor frecuencia de defunción que aquellos pacientes que no estuvieron colonizados (69% vs 11% $p=0.025$) (**tabla 5.**)

La incidencia acumulada de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos es de 7.4% a 6 meses.

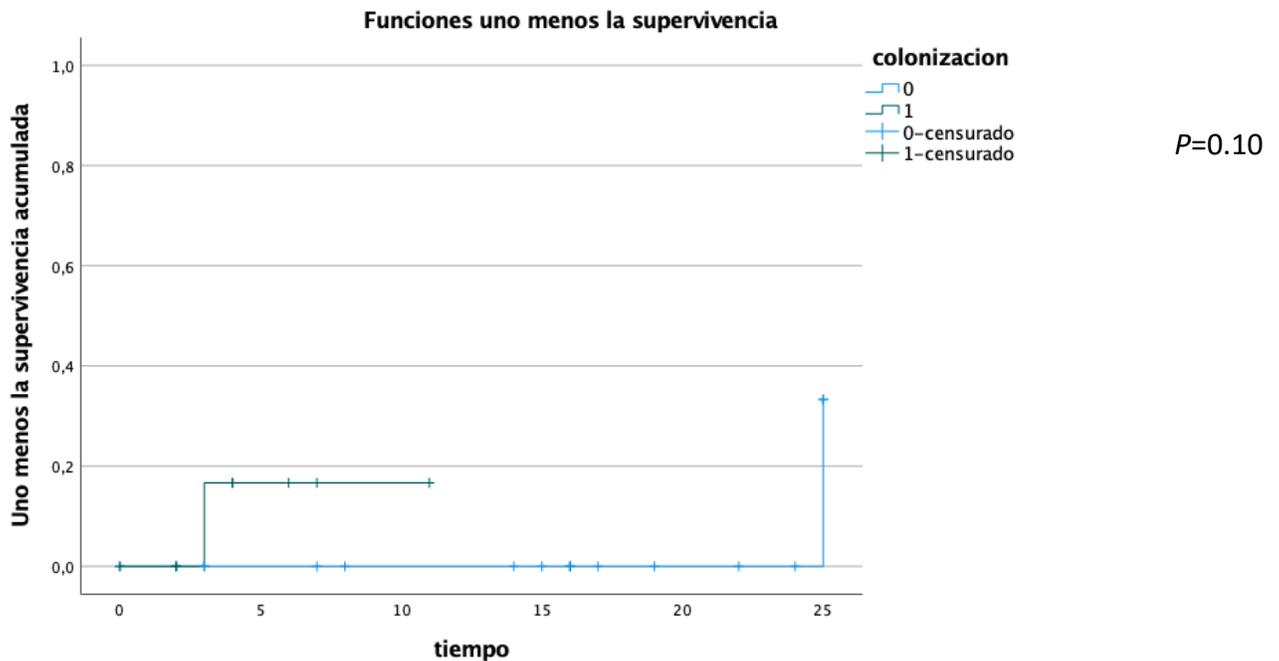


Personas en riesgo 27 27 26 26 26 26 26 25 25 25 25 25 23 23 22 20 18 17 18 18 17 14 12 12 12 13

Se realizó una curva de Kaplan Meier para determinar el tiempo libre de infección entre aquellos pacientes colonizados por CRE. Como se puede ver en la gráfica, aquellos pacientes que estaban colonizados presentaron de manera más temprana episodios de bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenémicos que aquellos pacientes que no estaban colonizados. El tiempo libre de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos fue de 9.67 semanas (7.28-12.052 semanas) vs 25 semanas en el grupo que no presentó colonización p=0.10

Se realizó un modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados a colonización por CRE. No se encontró una asociación clínicamente significativa en el género, tipo de ingreso, estancia en UTI, antecedente de exposición a carbapenémicos, uso de profilaxis antibiótica, eventos de neutropenia grave y fiebre o número de días con uso de carbapenémicos. La edad fue un factor de riesgo estadísticamente significativo. 1.15 (1.008-1.31) p=0.03.

Se realizó un modelo de regresión logística para determinar que factores de riesgo se asocian a infección por CRE. No se encontraron factores con una asociación estadísticamente significativa.



Se realizó un modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados a colonización por CRE. No se encontró una asociación clínicamente significativa en el género, tipo de ingreso, estancia en UTI, antecedente de exposición a carbapenémicos, uso de profilaxis antibiótica, eventos de neutropenia grave y fiebre o número de días con uso de carbapenémicos. La edad fue un factor de riesgo estadísticamente significativo. 1.15 (1.008-1.31) *p*=0.03.

Se realizó un modelo de regresión logística para determinar que factores de riesgo se asocian a infección por CRE. No se encontraron factores con una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 7. Modelo de regresión logística factores asociados a colonización por CRE

	OR
Género	p= 0.17 IC 95%8.5 (0.39-183)
Edad	p=0.03 IC 95%1.15(1.008-1.31)
Tipo de ingreso	p=0.55 IC 95% 0.30(0.06-14.94)
Estancia en UTI	p=0.68 IC 95% 0.55 (0.03-9.34)
Exposición a carbapenémicos en los últimos 6 meses	p=0.37 IC 95% 0.33 (.030-3.7)
Profilaxis antibiótica	p=0.43 IC 95% 0.27 (0-218)
Eventos de neutropenia grave y fiebre previo al estudio	p=0.20 IC 95% .10 (0.003-3.29)
Número de días con exposición a carbapenémicos	p=0.34 IC 95% 1.06 (0.93-1.19)

Tabla 8. Modelo de regresión logística factores asociados a colonización por VRE

	Valor de p
Sexo	0.99

Edad	0.99
Tipo de ingreso	0.98
Estancia en UTI	0.98
Eventos de neutropenia grave y fiebre	1
Días con exposición a cefalosporinas 3era generación	.99
Días con exposición a vancomicina	0.99

Tabla 9. Modelo de regresión logística factores asociados a infección por CRE

	Valor de p
Sexo	0.06
Edad	0.38
Tipo de ingreso	0.36
Estancia en UTI	0.12
Eventos de neutropenia grave y fiebre	0.67
Número de días con exposición	0.46

a carbapenémicos	
Ventilación mecánica invasiva	0.37
Colonización CRE	0.72

IX. Discusión

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia acumulada de colonización por CRE y VRE en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y mieloides aguda recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión o durante eventos de neutropenia grave y fiebre; así como en receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La incidencia acumulada de CRE al cabo de 6 meses de estudio fue de 37% y de VRE fue de 12%. Las variables que se han asociado a la colonización por CRE es el uso previo de quinolonas, transferencia del paciente de otro hospital y admisión en los últimos 3 meses previos de un aislamiento con CRE. (23) En este estudio la edad se encontró como un factor asociado a colonización 1.15(1.008-1.31) IC 95% p=0.03

En el estudio de Chen *et al.* se determinó que los pacientes con estancia en terapia intensiva y que recibieron inhibidor de bomba de protones se asociaron al desarrollo de infección por CRE.(24) En este estudio no hubo una asociación clínicamente significativa de colonización con el desarrollo de infección por CRE, aunque los pacientes colonizados desarrollaron infección de manera más temprana. En el estudio hubo dos pacientes que presentaron infección por microorganismos resistentes a carbapenémicos. Llama la atención que de estos dos pacientes, en uno de ellos no se detectó colonización previa por CRE pero probablemente se debió a que se infectó en la primera semana de enrolamiento al estudio por lo que probablemente ya estaba colonizado al momento de presentarse la infección. El otro

paciente que presentó infección por CRE, esta se presentó a las dos semanas del enrolamiento al estudio y la detección en heces se dio después de presentar la infección. En ambas infecciones se consideró que el foco estaba asociado a catéter. Un paciente presentó bacteriemia por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.

En la revisión sistemática de *Willems et al.* se estimó una incidencia de infección por CRE en pacientes colonizados del 19% (15%-25%) en una media de seguimiento de 30 días. En este estudio sólo un paciente presentó infección por CRE. Esta diferencia se puede deber a las limitaciones del estudio. No se alcanzó el tamaño de muestra originalmente planteado (n=49 pacientes) por lo que el poder estadístico para detectar una diferencia es menor.

La segunda limitación es la sensibilidad y especificidad del método de detección de carbapenemasas. Se usó el método de la CDC (18). En este método se describe el uso de hisopados rectales a diferencia de este estudio en el cual se usó cultivos fecales. No obstante, existen otros estudios que han usado las muestras a partir de muestras fecales. (25) En el estudio de *Viau et al.* se determinó que la sensibilidad del método de la CDC es de 78% y la especificidad del 78%(17) Algunas de las limitantes de este método es que puede no detectar la presencia de colonias con bajo nivel de resistencia a menos que haya un gran inóculo. Otra desventaja es que se inhibe el crecimiento de otras bacterias que no son fermentadoras de lactosa que pueden tener carbapenemasas y el periodo de incubación y procesamiento de la muestra que es de 48-72 horas. (17)

Además, no se caracterizó de manera molecular los mecanismos de resistencia de los microorganismos resistentes a carbapenémicos, por lo que no se puede hacer inferencias acerca de la epidemiología local.

Los pacientes colonizados por CRE fallecieron más que aquellos que no estaban colonizados (60% vs 11% p=0.025) Ninguno de los factores estudiados se asoció con una mayor mortalidad en estos pacientes. En el estudio de *Chen et al.* se determinó que los pacientes en choque al momento de ingreso se asoció con una mayor mortalidad. (24)

Las fortalezas de este estudio es el periodo de seguimiento que llevaron estos pacientes ya que se siguieron 6 meses después del ingreso al estudio. Este estudio es clínicamente relevante ya que nos aporta información acerca de la magnitud de colonización en esta población que esta más susceptible a infecciones por organismos resistentes a antibióticos por lo que aporta información inicial que permitirá realizar más estudios para determinar la clase de intervenciones que pueden ser oportunas en estos pacientes tanto para disminuir el riesgo de infecciones subsecuentes por estos microorganismos, como para el tratamiento antibiótico empírico adecuado.

X. Conclusiones

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y mieloides agudas recibiendo quimioterapia de inducción a la remisión o durante eventos de neutropenia grave y fiebre y receptores de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas la prevalencia e incidencia acumulada de CRE al cabo de 6 meses de estudio fue de 37% y de VRE fue de 12% en 6 meses de seguimiento. En este periodo de seguimiento hubo 2 episodios de bacteriemia por CRE (10%). Los pacientes colonizados con CRE tuvieron una mayor mortalidad a comparación de los pacientes no colonizados (60% vs 11.76% $p=0.025$) En el modelo de regresión logística, la edad se asoció a un mayor riesgo de colonización por CRE. Se requieren más estudios para determinar e implementar medidas para disminuir el riesgo de infección por enterobacterias resistentes a carbapenémicos en esta población de alto riesgo.

XI. Referencias bibliográficas.

1. Chen S, Lin K, Li Q, Luo X, Xiao M, Chen M, et al. A practical update on the epidemiology and risk factors for the emergence and mortality of bloodstream infections from real-world data of 3014 hematological malignancy patients receiving chemotherapy. J Cancer [Internet].

- 2021;12(18):5494–505. Available from:
<https://www.jcancer.org/v12p5494.htm>
2. Marty FM BL. Infection in the Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Hemtopoietic Stem Cell Transplant. 2008;
 3. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. Virulence [Internet]. 2017 May 19;8(4):391–402. Available from:
<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1213472>
 4. Giralt S. Principles and Overview of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Cancer Treat Res. 2009 Jan 1;144:1–21.
 5. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, Kauffman CA, Avery RK, Husain S, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2017 Apr 1;4(2):ofx050. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx050>
 6. Benamu E, Deresinski S. Vancomycin-resistant enterococcus infection in the hematopoietic stem cell transplant recipient: An overview of epidemiology, management, and prevention. F1000Research. 2018 Jan 2;7:3.
 7. Mendes E, Salomão M, Tomichi L, Oliveira M, Graça M, Rossi F, et al. Usefulness of surveillance Cultures for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa and Vancomycin-resistant Enterococci in Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. 2020.
 8. Willems RPJ, van Dijk K, Vehreschild MJGT, Biehl LM, Ket JCF, Remmelzwaal S, et al. Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2023 Jun 1;23(6):719–31. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00811-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00811-8)
 9. Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, Bertaina A, Pisapia G, Pastore D, et

- al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2015;50(2):282–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.231>
10. Satlin MJ, Weissman SJ, Carpenter PA, Seo SK, Shelburne SA. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 1: Enterobacterales Infection Prevention and Management after Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021 Feb 1;27(2):108–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.10.001>
 11. Satlin MJ, Weissman SJ, Carpenter PA, Seo SK, Shelburne SA. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Series, 1: Enterobacterales Infection Prevention and Management after Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2021;27(2):108–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.10.001>
 12. Forcina A, Baldan R, Marasco V, Cichero P, Bondanza A, Noviello M, et al. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017;52(1):114–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.234>
 13. Sahitya DSK, Jandiyal A, Jain A, Senapati J, Nanda S, Aggarwal M, et al. Prevention and management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in haematopoietic cell transplantation. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan 1;8:20499361211053480. Available from: <https://doi.org/10.1177/20499361211053480>
 14. Rusu A, Sîrbu D, Curşeu D, Nasui B, Sava M, Vesa S, et al. Chemotherapy-related infectious complications in patients with Hematologic malignancies. *J Res Med Sci*. 2018 Jul 26;23:68.
 15. Corrado Girmenia, Claudio Viscoli, Alfonso Piciocchi, Laura Cudillo, Stefano Botti, Antonio Errico, et al. Management of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in stem cell transplant recipients: an Italian multidisciplinary consensus statement. *Haematologica* [Internet]. 2015 Sep

- 1;100(9 SE-Online Only Articles):e373–6. Available from:
<https://haematologica.org/article/view/7511>
16. Yang T-T, Luo X-P, Yang Q, Chen H-C, Luo Y, Zhao Y-M, et al. Different screening frequencies of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: which one is better? *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020;9(1):49. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-0706-0>
 17. Roberto V, M. FK, R. JM, Brigid W, Keith K, J. DC, et al. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 Oct 28;29(1):1–27. Available from: <https://doi.org/10.1128/cmr.00108-14>
 18. Contact Precautions Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae United States Modified Hodge Test in Cdc. Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing , *Klebsiella spp . and E . coli* from Rectal Swabs. Cdc. 2008;(5):1–6.
 19. Richter S, Marchaim D. Screening for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : Who, When, and How? *Virulence*. 2016 Nov 4;8:0.
 20. Noster J, Thelen P, Hamprecht A. Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales—From ESBLs to Carbapenemases. *Antibiotics*. 2021 Sep 21;10:1140.
 21. Cao W, Zhang J, Bian Z, Li L, Zhang S, Qin Y, et al. Active Screening of Intestinal Colonization of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae for Subsequent Bloodstream Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2022 Dec 31;15:5993–6006. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IDR.S387615>
 22. CLSI. CLSI M100-ED29: 2021 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition. Vol. 40, Clsi. 2020. 50–51 p.
 23. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2011;32(5):497–503. Available from:

<http://europepmc.org/abstract/MED/21515981>

24. Chen X, Wen X, Jiang Z, Yan Q. Prevalence and factors associated with carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) infection among hematological malignancies patients with CRE intestinal colonization. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2023;22(1):3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00554-6>
25. Xu Q, Pan F, Sun Y, Wang C, Shi Y, Zhang T, et al. Fecal carriage and molecular epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae from inpatient children in a pediatric hospital of Shanghai. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4405–15.