

INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

JEREMÍAS SIERRA^{1,2}, MARÍA VICTORIA DÍAZ², MERCEDES DE JESÚS GARCÍA², MALENA FINELLO³,
DAVID F. SUASNABAR³, LUIS RICHETTA⁴, AGUSTÍN TORANZO⁵, DANIELA HERNÁNDEZ³,
MARÍA ALDANA COMETTO⁶, SOFÍA M. VÁZQUEZ⁶, JUAN PABLO CAEIRO^{1,7}, EMANUEL J. SAAD^{1,3}

¹Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, ²Servicio de Hematología y Oncología, ³Servicio de Medicina Interna, ⁴Servicio de Anestesia, ⁵Servicio de Diagnóstico por Imágenes, ⁶Laboratorio de Microbiología, ⁷Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

Resumen Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) son una importante causa de morbimortalidad en pacientes oncológicos. Los objetivos del estudio fueron evaluar las características de las ITS en pacientes con neoplasia hematológica (NH) y sólida (NS) en un estudio retrospectivo realizado en dos hospitales, entre 2009 y 2016. Fueron incluidos todos los episodios de ITS en adultos con neoplasias activas, excepto cáncer de piel no melanoma. Fueron identificados 467 episodios de bacteriemia y 16 de fungemia. Un total de 200 (41.4%) bacteriemias ocurrieron en pacientes con NH y 283 (58.6%) en pacientes con NS. Las NS y NH más frecuentes fueron cáncer de colon (18.7%) y linfoma no Hodgkin (27%), respectivamente. Los principales factores de riesgo de ITS fueron el antecedente de procedimiento quirúrgico para NS y quimioterapia en los 30 días previos y uso de catéter venoso central para NH. Las infecciones fueron adquiridas principalmente en el medio intrahospitalario y la presentación más frecuente fue la bacteriemia sin foco, fundamentalmente en NH (38.0% vs. 20.8%, $p < 0.001$). En un total de 336 (69.5%) aislamientos predominaron bacilos Gram negativos (BGN) sobre cocos Gram positivos (CGP) sin diferencias entre grupos. *Escherichia coli* fue el BGN más frecuente en NS (24.7%) y NH (20.5%). El CGP más frecuente fue *Staphylococcus aureus*. El 15% y el 18% de los aislamientos fue multirresistente en NS y NH, respectivamente. La mortalidad global fue 40.5% en pacientes con NH y 37.5% en pacientes con NS. La mayoría de las muertes ocurrió en los primeros 30 días.

Palabras clave: bacteriemia, neutropenia, neoplasias, infección del torrente sanguíneo, antibacterianos

Abstract *Bloodstream infections in cancer patients.* Bloodstream infections (BI) are an important cause of morbidity and mortality in cancer patients. A retrospective study was performed in two hospitals aimed to evaluate characteristics of BI episodes occurred in adult patients with hematologic (HN) and solid (SN) neoplasia other than non-melanoma skin cancers in the period 2009-2016. A total of 467 episodes of bacteremia and 16 of fungemia were identified. A total of 200 (41.4%) bacteremias occurred in patients with HN and 283 (58.6%) in patients with SN. The most frequent SN and HN were colon cancer (18.7%) and non-Hodgkin lymphoma (27%), respectively. The main risk factors for BI were a previous surgical procedure in SN and chemotherapy in the previous 30 days and use of central venous catheter in HN. Infections were mainly acquired in the hospital environment and the most frequent presentation was bacteremia without focus, mostly in HN (38% vs. 20.8%, $p < 0.001$). Gram negative bacilli (GNB) were isolated in 336 (69.5%) episodes and predominated over Gram positive cocci (GPC) in both groups. *Escherichia coli* was the most frequent GNB isolated in both SN (24.7%) and HN patients (20.5%). The most frequent GPC was *Staphylococcus aureus*. Multidrug-resistance was found in 15% of the isolates in SN and 18% in HN. The overall mortality was 40.5% in patients with HN and 37.5% in patients with SN, with the majority of deaths occurring in the first 30 days.

Key words: bacteremia, neutropenia, neoplasms, bloodstream infections, anti-bacterial agents

PUNTOS CLAVE

- Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) son una importante causa de enfermedad y muerte en pacientes oncológicos.
- Se asocian a prolongación de la internación y aumento de los costos en salud.
- Los principales factores de riesgo de ITS observados fueron el antecedente de cirugía para neoplasias sólidas, quimioterapia en los 30 días previos y uso de catéter venoso central para neoplasias hematológicas.
- Las ITS fueron adquiridas principalmente en el medio intrahospitalario. La presentación más frecuente fue la bacteriemia sin foco.
- Cerca del 20% de los aislamientos fueron gérmenes multirresistentes.
- Es necesario fortalecer el control de infecciones hospitalarias e instaurar tratamientos antimicrobianos empíricos basados en el conocimiento de la epidemiología local.

A pesar de los grandes avances en tratamientos oncológicos desarrollados en las últimas décadas, las infecciones continúan siendo una importante causa de morbimortalidad de estos pacientes¹. Entre ellas, las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) constituyen las de mayor relevancia. La mortalidad varía, según diferentes estudios, entre 14% y 42%^{2,3} y se asocian a prolongación de la estancia hospitalaria, retraso en la continuación del tratamiento oncoespecífico y aumentos significativos en los costos de salud^{4,5}.

Una de las principales estrategias para disminuir la mortalidad asociada a las ITS es la instauración precoz de un tratamiento empírico efectivo. La utilización de terapias empíricas incorrectas ocasiona un incremento en la resistencia antimicrobiana y el deterioro del pronóstico³. En las últimas décadas se están observado cambios en la epidemiología de las ITS en pacientes oncológicos, relacionados principalmente al uso creciente de quimioterapias intensivas, antibióticos y procedimientos invasivos. Del mismo modo, se ha observado un incremento de infecciones por gérmenes multirresistentes^{1,6}. Es importante el conocimiento de la epidemiología local de las ITS en este grupo de pacientes para poder instaurar precozmente tratamientos empíricos adecuados^{3,6}. Sin embargo, gran parte de los estudios epidemiológicos disponibles sobre las ITS en pacientes oncológicos incluyen principalmente pacientes neutropénicos, pediátricos y trasplantados de médula ósea⁷⁻⁹. Asimismo, existe escasa bibliografía sobre la epidemiología local de ITS en pacientes con neoplasias sólidas (NS) y hematológicas (NH)^{3,5,10,11}.

Nuestro objetivo principal fue evaluar las características de los episodios de ITS en pacientes oncológicos adultos, tanto con NS como con NH, y sus agentes etiológicos. Los objetivos secundarios fueron evaluar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los agentes causales de las ITS en pacientes oncológicos y determinar diferencias de las ITS entre pacientes con NS y NH.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en dos hospitales universitarios de tercer nivel de la ciudad de Córdoba en Argentina, el Hospital Privado Universitario de Córdoba y el Hospital Raúl Ángel Ferreyra. Ambos centros comparten el sistema de historia clínica electrónica y el laboratorio de microbiología. A partir de la base de datos de dicho laboratorio, fueron identificados todos los pacientes mayores a 18 años que presentaron episodios de bacteriemia y/o fungemia entre abril de 2009 y octubre de 2016. Luego de revisar las historias clínicas de todos los pacientes fueron incluidos aquellos con hemocultivo positivo verdadero (ver definición más abajo) y neoplasia activa al momento del hemocultivo. Fueron excluidos los casos de neoplasias dermatológicas no melanoma.

Para cada uno de los pacientes incluidos se identificaron datos demográficos, comorbilidades, foco infeccioso de ITS, lugar de adquisición (intrahospitalaria o en la comunidad), microorganismo responsable, perfil de susceptibilidad antimicrobiana y mortalidad asociada a dichos eventos. Las comorbilidades fueron definidas según los registros en las evoluciones y estudios complementarios documentados en la historia clínica. Se consideró consumo de corticoides a las dosis equivalentes o superiores a 20 mg/día de prednisona durante al menos 20 días en el último año. Respecto a la enfermedad oncológica, se determinó el tipo de neoplasia (diferenciándolo en NS y NH), el antecedente de quimioterapia en el mes previo y la presencia de neutropenia al momento de la infección. Se utilizaron las siguientes definiciones:

Hemocultivo positivo verdadero: Crecimiento de uno o más microorganismos en al menos una muestra de hemocultivo, exceptuando aquellos que son potenciales contaminantes de la piel (como Difteroides, *Propionibacterium* species, *Bacillus* spp., *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Corynebacterium*, *Streptococcus* grupo viridans), en cuyo caso debían cumplir uno de los siguientes criterios: a) desarrollo en dos o más muestras de hemocultivo; b) aislamiento del mismo microorganismo en otro sitio considerado como fuente de la bacteriemia; c) infección intravascular en presencia de temperatura mayor a 38 °C o menor a 36 °C, sin otro patógeno aislado, que motivó el inicio de terapia antimicrobiana específica para el mismo¹².

Mismo episodio de ITS: Todos los hemocultivos, referidos al aislamiento del mismo organismo, con la misma sensibilidad antimicrobiana y foco infeccioso, en un mismo paciente durante un mismo período de tiempo.

Hemocultivos polimicrobianos: Aquellos en los que se aislaron dos o más especies de microorganismos en uno o más hemocultivos tomados en un mismo momento, acordes a la definición de hemocultivos positivos verdaderos¹².

Infección adquirida en la comunidad: ITS en la que los hemocultivos fueron obtenidos dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, no mediando durante ese período ninguna actividad asistencial que pudiese haberla inducido¹².

Infección intrahospitalaria o nosocomial: ITS adquirida luego de 48 horas del ingreso en un paciente hospitalizado por una razón distinta a la misma, o cuando esta ocurriese dentro de las 72 horas posteriores al alta¹².

Infección asociada a cuidados de la salud: ITS secundaria a procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados de forma ambulatoria (sonda urinaria, catéteres intravenosos, hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal, quimioterapia en hospital de día) y aquellas diagnosticadas en pacientes ingresados en residencias de ancianos o en centros de cuidados crónicos.

El probable origen de la infección fue definido según la información y los estudios complementarios registrados en la historia clínica del paciente, conforme a las siguientes definiciones:

Infección del torrente sanguíneo primario o sin foco: aislamiento de microorganismos en los hemocultivos, cumpliendo con la definición de hemocultivo positivo verdadero, sin identificación de foco infeccioso probable¹².

Infección respiratoria baja: Incluyó: a) traqueobronquitis: radiografía de tórax sin infiltrados alveolares y la presencia de dos de las siguientes características: 1) fiebre > 38 °C, 2) tos, 3) expectoración purulenta y/o aislamiento de microorganismo en secreciones respiratorias, 4) sibilancias o roncus. b) **neumonía:** radiografía con infiltrado alveolar y una de las siguientes características: 1) rales crepitantes o matidez, 2) expectoración purulenta y/o aislamiento de microorganismo en secreciones respiratorias, 3) hemocultivo positivo¹².

Infección urinaria: a) urocultivo positivo, con al menos 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC) con fiebre > 38 °C y síntomas urinarios (disuria, urgencia, poliaquiuria, dolor abdominal); b) síntomas urinarios en presencia de >10² UFC en urocultivo y leucocituria > 10/campo; c) bacteriemia luego de la manipulación del sistema urinario (uretostomía, cistostomía, colocación de catéter *pigtail* o nefrostomía en árbol urinario, biopsia prostática transrectal); d) prostatitis¹².

Infección asociada a catéter: a) cultivo de punta de catéter con > 15 UFC asociado a hemocultivo con aislamiento del mismo microorganismo y una de las siguientes características: 1) fiebre > 38 °C, 2) dolor regional, 3) eritema, 4) calor; b) tras la obtención simultánea de hemocultivo periférico y del catéter venoso central, que cumpliera con los criterios cuantitativos (crecimiento tres veces superior del número de UFC del hemocultivo obtenido del catéter venoso central respecto al periférico) o de tiempo diferencial de positividad a través de métodos automatizados (positivización del hemocultivo obtenido del catéter venoso 2 horas antes que el obtenido de sangre periférica)^{13, 14}.

Infección de sitio quirúrgico: Infección que ocurrió dentro de los 30 días posteriores a un procedimiento quirúrgico (en caso de tratarse de procedimiento quirúrgico profundo, se extendió hasta los 90 días), asociado a drenaje purulento de dicho sitio o aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivo y líquido de drenaje de sitio quirúrgico¹⁵.

Infección de piel o partes blandas: La presencia de drenaje purulento, vesículas o ampollas en piel o la presencia de dos elementos de la tríada de Celsius (dolor, eritema, aumento de la temperatura, edema) y cultivo de secreción y/o hemocultivo positivo¹².

Meningitis: Una de las siguientes condiciones: a) líquido cefalorraquídeo con tinción Gram y cultivo positivo o detección de antígeno positivo; o b) líquido cefalorraquídeo patológico en presencia de síntomas meníngeos (cefaleas, rigidez de nuca, parálisis de pares craneales, irritabilidad)¹².

Origen gastrointestinal: Infecciones que afectan tracto gastrointestinal, como gastroenteritis (diarrea, con o sin vómitos, en presencia de fiebre > 38°C), enterocolitis, tiflitis, diverticulitis aguda, apendicitis aguda, ileítis aguda.

Collecistitis/colangitis: Presencia de fiebre o equivalentes febriles y evidencia de respuesta inflamatoria en el laboratorio, asociada a elevación de enzimas hepáticas o alteración en la vía biliar (dilatación de la vía biliar, estructuras, litiasis coledociana, *stent* biliar, etc.) y/o de la vesícula biliar (engrosamiento anormal de paredes y/o características inflamatorias en anatomía patológica)¹⁶.

El laboratorio de microbiología utilizó como método de rutina el sistema automatizado VITEK 2 Compact (bioMérieux, France) y Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) para determinar la susceptibilidad antimicrobiana y espectrometría de masas MALDI-TOF Microflex (Bruker, Germany) para la identificación de especie. El laboratorio se encuentra integrado al programa de control de calidad externo de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana e identificación del Instituto de

Salud ANLIS Dr. Carlos Malbrán. Se relevaron los espectros de resistencia a los antibióticos más frecuentemente utilizados en el enfermo internado.

Se consideró como bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes a aquellos que fueron resistentes a 3 de los siguientes grupos de antibióticos: penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos o fluoroquinolonas⁶. Entre los microorganismos Gram positivos, los *Staphylococcus* meticilino resistentes y *Enterococcus* resistentes a vancomicina fueron considerados patógenos multirresistentes¹⁷.

El estudio fue aprobado por el comité de revisión del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, y la comparación se realizó con test t de Student o Mann-Whitney de acuerdo con su homogeneidad. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje y se analizaron con test de chi-cuadrado o exacta de Fisher, de acuerdo con las frecuencias esperadas. Se consideró como significativo un valor de probabilidad < 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 24 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Resultados

Fueron identificados 483 episodios de ITS en pacientes oncológicos (ocurridos en 373 pacientes), de los cuales 283 (58.6%) se observaron en pacientes con NS. Un total de 467 (96.7%) episodios correspondieron a bacteriemias. Se identificaron 341 (70.6%) episodios en el Hospital Privado y 142 (29.4%) en el Hospital Ferreyra. La mayoría de los episodios ocurrieron en hombres, con un predominio significativo en el grupo de pacientes con NH (67% vs. 55.8%, $p = 0.013$). El promedio de edad de los pacientes con NS fue mayor que el de pacientes con NH (65.4 ± 13.1 vs. 53.4 ± 18.6 , $p < 0.001$). Asimismo, los episodios de ITS en NH ocurrieron más frecuentemente en pacientes menores de 50 años, contrario a lo observado en pacientes con NS, cuyos episodios de ITS fueron más frecuentes en mayores de 50 años (Tabla 1). Las localizaciones de NS más frecuentes fueron colon (18.7%), páncreas (14.8%) y mama (13.4%). Las NH más frecuentes fueron linfoma no Hodgkin (27%), leucemia mieloide aguda (14%) y leucemia linfocítica aguda (13%).

Las principales comorbilidades de los pacientes con ITS fueron enfermedad renal, tabaquismo y diabetes mellitus, sin diferencias entre ambos grupos. Los pacientes con NS presentaron con mayor frecuencia enfermedad hepática (8.1% vs. 2.5%, $p = 0.009$) y procedimientos quirúrgicos en el mes previo (37.1% vs. 12%, $p < 0.001$). Entre los pacientes con NH fue más frecuente el uso de esteroides sistémicos (6.7% vs 35%, $p < 0.001$), la realización de quimioterapia en el último mes (33.6% vs. 65%, $p < 0.001$) y la neutropenia al momento de la ITS (9.9% vs. 57.5%, $p < 0.001$). Fueron identificados 3 pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, uno con NS y dos con NH. La presencia de catéter venoso central durante el episodio de ITS fue más frecuente en

TABLA 1.— Características de pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas e infecciones del torrente sanguíneo

	Episodios de ITS en neoplasias sólidas n = 283 (58.6%)	Episodios de ITS en neoplasias hematológicas n = 200 (41.4%)	p
Hemocultivos polimicrobianos, n (%)	6 (2.1)	7 (3.5)	0.356
Hombre, n (%)	158 (55.8)	134 (67.0)	0.013
Edad (años), Media ± DE	65 ± 13	53 ± 19	<0.001
<i>Rango etario</i>			
Menor a 30 años, n (%)	8 (2.8)	30 (15.0)	<0.001
Entre 30 y 50 años, n (%)	21 (7.4)	49 (24.5)	<0.001
Entre 50 y 70 años, n (%)	153 (54.1)	75 (37.5)	<0.001
Mayor a 70 años, n (%)	101 (35.7)	46 (23.0)	0.003
<i>Comorbilidad o condición</i>			
Enfermedad arterial periférica, n (%)	12 (4.2)	14 (7.0)	0.186
Insuficiencia cardíaca congestiva, n (%)	32 (11.3)	19 (9.5)	0.524
Cardiopatía isquémica, n (%)	31 (11)	16 (8)	0.281
Enfermedad renal, n (%)	79 (27.9)	46 (23.0)	0.224
Enfermedad renal crónica, n (%)	40 (14.1)	24 (12.0)	0.496
Enfermedad renal aguda, n (%)	39 (13.8)	22 (11.0)	0.365
Diabetes mellitus, n (%)	41 (14.5)	22 (11.0)	0.262
Tabaquismo, n (%)	102 (36)	64 (32.0)	0.357
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	23 (8.1)	22 (11.0)	0.285
Uso de corticoide u otro inmunosupresor, n (%)	19 (6.7)	70 (35.0)	<0.001
Enfermedad hepática, n (%)	23 (8.1)	5 (2.5)	0.009
Quimioterapia en los últimos 30 días, n (%)	95 (33.6)	130 (65.0)	<0.001
Neutropenia, n (%)	28 (9.9)	115 (57.5)	<0.001
Hospitalización en los últimos 90 días, n (%)	195 (68.9)	139 (69.5)	0.889
Procedimiento quirúrgico en los últimos 30 días, n (%)	105 (37.1)	24 (12.0)	<0.001
<i>Material protésico</i>			
Catéter venoso central, n (%)	84 (29.7)	121 (60.5)	<0.001
Catéter semi-implantable, n (%)	42 (14.8)	92 (46.0)	<0.001
Catéter con reservorio, n (%)	12 (4.2)	21 (10.5)	0.007
Catéter transitorio, n (%)	30 (10.6)	8 (4.0)	0.008
Prótesis biliar, n (%)	49 (17.3)	0 (0)	<0.001
Mortalidad global, n (%)	106 (37.5)	81 (40.5)	0.499
<i>Mortalidad estratificada</i>			
0 a 7 días, n (%)	45 (15.9)	36 (18.0)	0.543
8 a 30 días, n (%)	31 (11)	30 (15.0)	0.187
31 a 60 días, n (%)	26 (9.2)	12 (6.0)	0.2
61 a 90 días, n (%)	4 (1.4)	3 (1.5)	1

ITS: Infecciones del torrente sanguíneo.

los pacientes con NH, siendo la mayoría de tipo semi-implantable. Fallecieron 106 (37.5%) pacientes con NS y 81 (40.5%) con NH. En su mayoría, la muerte ocurrió en los primeros 7 días del comienzo de la bacteriemia (Tabla 1).

La mayoría de las ITS en pacientes con NS fueron de origen intrahospitalario (60.5% vs. 46.6%, $p = 0.003$). El origen infeccioso más frecuente en ambos grupos fue la bacteriemia

sin foco, la que predominó entre los pacientes con NH con respecto a aquellos con NS (38% vs. 20.8%, $p < 0.001$). Le siguió en frecuencia el foco respiratorio, sin diferencias entre ambos grupos. Las infecciones urinarias y las de la vía biliar fueron más comunes en pacientes con NS (19% vs. 6%, $p < 0.001$ y 18.4% vs. 1.5%, $p < 0.001$, respectivamente), y las infecciones asociadas a catéter endovenoso en aquellos con NH (8.1% vs. 18.5%, $p = 0.001$) (Tabla 2).

TABLA 2.— Lugar de adquisición y tipos de infección del torrente sanguíneo en pacientes oncológicos

Variables/ tipos de tumores	Episodios de ITS en neoplasias sólidas n = 283 (58.6%)	Episodios de ITS en neoplasias hematológicas n = 200 (41.4%)	p
Lugar de adquisición			
Adquirido en la comunidad, n (%)	93 (32.9)	44 (22.0)	0.009
Intrahospitalario o asociado al cuidado de la salud, n (%)	190 (67.1)	156 (78)	0.009
Origen de infección			
Bacteriemia sin foco, n (%)	59 (20.8)	76 (38.0)	<0.001
Respiratorio, n (%)	31 (11.0)	28 (14.0)	0.314
Urinario, n (%)	54 (19.0)	12 (6.0)	<0.001
Intraabdominal, n (%)	34 (12.0)	22 (11.0)	0.732
Asociada a catéter, n (%)	23 (8.1)	37 (18.5)	0.001
Vía biliar, n (%)	52 (18.4)	3 (1.5)	<0.001

ITS: Infecciones del torrente sanguíneo.

Se observó que 336 (69.6%) episodios de ITS fueron causados por BGN, de los cuales 259 (77%) eran enterobacterias, con mayor frecuencia entre casos de NS respecto a NH [166 (58.7%) vs. 93 (46.5%), $p = 0.008$]. No hubo otras diferencias significativas entre los agentes causales de ITS entre ambos tipos de neoplasias. El principal BGN aislado fue *Escherichia coli* (23%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (19.47%) y *Pseudomonas aeruginosa* (9.73%). Se aislaron BGN productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en el 21.6% de los pacientes con NS y en el 13.7% de los pacientes con NH. No se aislaron gérmenes productores de carbapenemasas (KPC). Entre las infecciones producidas por cocos Gram positivos (CGP), los organismos más frecuentemente identificados fueron *S. aureus* y *Streptococcus spp.* en el grupo de pacientes con NS y NH respectivamente. Las infecciones fúngicas fueron poco frecuentes: ocurrieron 16 episodios en 14 pacientes (Tabla 3).

Las Tablas 4 y 5 muestran los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos más frecuentemente aislados. No hubo diferencias significativas entre pacientes con NH y NS. Entre los aislamientos de *S. aureus* se observó que más del 20% fueron resistentes a clindamicina y eritromicina entre los pacientes con NS, y a eritromicina y gentamicina en el grupo con NH. Solo se identificó un episodio de ITS por *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR), que ocurrió en un paciente con NH. Por otro lado, un gran porcentaje de aislamientos de *Staphylococcus coagulans* negativa fueron meticilino-resistentes. Entre los *Enterococcus faecium*, el 60% de los aislamientos en NS y el 66.7% en NH fueron resistentes a vancomicina, mientras que todos los aislamientos de *E. faecalis* fueron sensibles. Hubo una baja resistencia a

penicilina entre los *Streptococcus pneumoniae* aislados en ambos grupos (11.1% en NS y 13.6% en NH).

Entre los aislamientos de *E. coli*, se halló que más del 20% fueron resistentes a penicilinas, quinolonas y trimetoprima sulfametoxazol (TMP-SMX). El 11.4% de los aislamientos en NS y el 14.6% de los aislamientos en NH fueron productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Por otro lado, los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron frecuentemente resistentes a todos los antimicrobianos excepto carbapenémicos y amikacina. Si bien los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* no fueron frecuentes, hay que destacar que el 100% fueron multi-resistentes en pacientes con NS y el 83.3% en pacientes con NH, presentando solamente baja resistencia a amikacina (0% en NS y 16.7% en NH) y colistina (0% en NS y 16.7% en NH).

Teniendo en cuenta los focos infecciosos, la mayoría de las bacteriemias primarias fueron debidas a BGN (66.1% en pacientes con NS y 72.4% en pacientes con NH), mientras que en las ITS de origen respiratorio, *S. pneumoniae* fue el microorganismo que se aisló con mayor frecuencia en ambos grupos, en alrededor del 20%.

Discusión

A diferencia de lo descrito en otras publicaciones, en nuestro estudio hemos observado una frecuencia ligeramente mayor de las ITS en pacientes con NS sobre NH, teniendo en cuenta que el hospital presta asistencia a ambos tipos de cánceres^{8, 10}. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus, enfermedad renal (tanto aguda como crónica) y tabaquismo, similar a lo

TABLA 3.– Principales agentes etiológicos de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes oncológicos

Agentes etiológicos/ tipos de tumores	Episodios de ITS en neoplasias sólidas n = 283 (58.6%)	Episodios de ITS en neoplasias hematológicas n = 200 (41.4%)	p
Bacterias Gram positivas, n (%)	73 (25.8)	58 (29)	0.435
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	24 (8.5)	14 (7.0)	0.552
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa, n (%)	14 (4.9)	15 (7.5)	0.245
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	10 (3.5)	14 (7.0)	0.084
<i>Streptococcus</i> grupo viridans, n (%)	5 (1.8)	5 (2.5)	0.748
<i>Enterococcus faecalis</i> , n (%)	9 (3.2)	3 (1.5)	0.375
<i>Enterococcus faecium</i> , n (%)	5 (1.8)	3 (1.5)	1
Bacilos Gram negativos, n (%)	204 (72.1)	132 (66.0)	0.152
Enterobacterias, n (%)	166 (58.7)	93 (46.5)	0.008
<i>Klebsiella</i> , n (%)	68 (24.0)	35 (17.5)	0.084
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n (%)	60 (21.2)	34 (17.0)	0.251
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	70 (24.7)	41 (20.5)	0.276
Bacilos Gram negativos no fermentadores, n (%)	33 (11.7)	35 (17.5)	0.069
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n (%)	3 (1.1)	6 (3.0)	0.172
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	26 (9.2)	21 (10.5)	0.643
Hongos, n (%)	6(2.1)	10(5.0)	0.082
<i>Candida albicans</i> , n (%)	4 (1.4)	0 (0)	0.146
<i>Candida no albicans</i> , n (%)	2 (0.7)	8 (4.0)	0.019
<i>Criptococcus spp.</i> , n (%)	0 (0)	1 (0.5)	0.414

ITS: Infecciones del torrente sanguíneo.

TABLA 4.– Resistencia antimicrobiana de bacterias Gram positivas más frecuentemente aisladas

Antimicrobiano	Episodios resistentes en neoplasias sólidas/total de testeos (%)	Episodios resistentes en neoplasias hematológicas /total de testeos(%)	p
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativa (n = 29)			
Ampicilina sulbactam	10/13 (76.9)	8/15 (53.3)	0.254
Clindamicina	8/14 (57.1)	8/14 (57.1)	1
Eritromicina	10/14 (71.4)	10/15 (66.7)	0.782
Ciprofloxacina	4/11 (36.4)	9/15 (60.0)	0.234
Gentamicina	4/14 (28.6)	9/14 (64.3)	0.058
Minociclina	0/14 (0)	1/15 (6.7)	1
Vancomicina	0/14 (0)	0/14 (0)	
Trimetoprima sulfametoxazol	3/14 (21.4)	5/15 (33.3)	0.682
Oxacilina	9/14 (64.3)	8/15 (53.3)	0.55
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 38)			
Ampicilina sulbactam	0/24 (0)	1/14 (7.1)	0.368
Clindamicina	7/24 (29.2)	5/13 (13)	0.716
Eritromicina	7/24 (29.2)	5/14 (35.7)	0.728
Ciprofloxacina	0/24 (0)	1/14 (7.1)	0.368
Gentamicina	4/24 (16.7)	3/14 (21.4)	1
Vancomicina	0/24 (0)	0/14(0)	
Trimetoprima sulfametoxazol	1/24 (4.2)	1/13 (7.7)	1
Oxacilina	0/24 (0)	1/14 (7.1)	0.368

TABLA 5.— Resistencia antimicrobiana de las bacterias Gram negativas más frecuentemente aisladas

Antimicrobiano	Episodios resistentes en neoplasias sólidas/total de testeos (%)	Episodios resistentes en neoplasias hematológicas/total de testeos (%)	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 94)			
Ampicilina subactam	32/60 (53.3)	21/34(61.8)	0.428
Amikacina	2/60 (3.3)	1/33 (3)	1
Cefalotina	32/60 (53.3)	19/33 (57.6)	0.694
Cetazidime	24/60 (40)	12/34 (35.3)	0.652
Cefepime	24/60 (40)	12/34 (35.3)	0.652
Ciprofloxacina	24/60 (40)	14/34 (41.2)	0.911
Gentamicina	12/60 (20)	9/33 (27.3)	0.422
Imipenem/meropenem	2/60 (3.3)	0/34 (0)	0.533
Piperacilina tazobactam	26/59 (44.1)	14/34 (41.2)	0.786
Trimetoprima sulfametoxazol	21/60 (35)	11/33(33.3)	0.871
Colistina	0/2	0/0	
Betalactamasas de espectro extendido	24/60 (40)	11/34 (32.4)	0.511
Productora de carbapenemasa	0/60 (0)	0/34 (0)	
Germen multirresistente	20/60 (33.3)	10/34(29.4)	0.695
<i>Escherichia coli</i> (n = 101)			
Ampicilina	51/70(72.9)	31/40(28.2)	0.591
Ampicilina subactam	39/70(55.7)	22/41(53.7)	0.834
Amikacina	3/70(4.3)	1/40(2.5)	1
Cefalotina	29/70(41.4)	19/41(46.3)	0.614
Ceftriaxona	10/70(14.3)	6/40(15)	0.919
Cefepime	8/70(11.4)	7/41(17.1)	0.405
Ciprofloxacina	23/70(32.9)	19/41(46.3)	0.157
Gentamicina	9/70(12.9)	7/41(17.1)	0.542
Imipenem/meropenem	0/70(0)	0/40(0)	
Piperacilina tazobactam	9/70(12.9)	3/40(7.5)	0.530
Trimetoprima sulfametoxazol	31/70(44.3)	21/41(51.2)	0.480
Betalactamasas de espectro extendido	8/70(11.4)	6/41(14.6)	0.623
Germen multirresistente	6/70 (8.6)	5/41 (12.2)	0.531
<i>Pseudomonas aureginosa</i> (n = 47)			
Amikacina	2/26 (7.7)	0/21 (0)	0.495
Cetazidime	4/26 (15.4)	5/21 (23.8)	0.486
Cefepime	5/26 (19.2)	5/21 (23.8)	0.734
Ciprofloxacina	3/26 (11.5)	4/21 (19)	0.684
Gentamicina	3/26 (11.5)	3/21 (14.3)	1
Imipenem	6/26 (23.1)	5/21 (23.8)	1
Meropenem	3/26 (11.5)	6/21 (28.6)	0.263
Piperacilina tazobactam	4/25 (16)	5/21 (23.8)	0.711
Colistina	1/20 (5)	0/20 (0)	1
Germen multirresistente	1/26(3.8)	3/21(14.3)	0.311
Betalactamasas de espectro extendido	0/26 (0)	0/21 (0)	

observado en otros estudios de pacientes oncológicos con ITS⁸.

Uno de los factores de riesgo para ITS más frecuentemente observado en los pacientes con NS fue el antecedente de procedimientos quirúrgicos en los 30 días previos y la instrumentación de la vía biliar. Estos

procedimientos ya fueron asociados al desarrollo de ITS en pacientes con NS en otros estudios^{18, 19} y como tales representan unos de los principales factores de riesgo a considerar. Por otro lado, los pacientes con NH presentaron más frecuentemente otros factores de riesgo, como la presencia de neutropenia, la quimioterapia concomitante,

el uso crónico de esteroides y el antecedente de trasplante de médula ósea, similar a lo descrito en otros estudios^{10, 11, 20, 21}. Asimismo, los pacientes con NH frecuentemente tenían colocados catéteres venosos centrales, principalmente de tipo semi-implantable, los cuales presentan una reconocida asociación con el riesgo de ITS^{3, 11, 18, 22}.

Un dato importante para destacar es la elevada mortalidad que observamos en ITS, cercana al 40%, que ocurrió con mayor frecuencia en la primera semana del episodio infeccioso. Estos valores son similares a los reportados por Velasco et al⁸ en Brasil, donde la mortalidad global fue del 32% (35% en neutropénicos y 26% en no neutropénicos), mientras que en otros estudios se han observado valores mucho menores, como en el de Tumbarello et al², en Italia, donde la mortalidad total a los 30 días fue del 20.3% en NH, o de Marin et al³ en España, con mortalidades del 12% en NH y 36% en NS, a 30 días. Esto resalta la necesidad de adoptar medidas terapéuticas adecuadas y precoces^{10, 11, 20, 21}.

Del mismo modo que lo observado en otros estudios, la mayoría de las infecciones fueron de origen intrahospitalario, posiblemente relacionado al contacto frecuente que presentan los pacientes oncológicos con el hospital para realizar los tratamientos oncoespecífico y las consultas asociadas a las reacciones adversas de los tratamientos, además de la presencia de catéteres venosos centrales en muchos de ellos, lo que aumenta el riesgo de infecciones asociadas, que en el presente estudio fue la causa del 13.7% de las ITS.²³⁻²⁶ En ambos tipos de neoplasias, las bacteriemias primarias constituyeron la principal causa de ITS, más frecuentemente que en otros estudios^{18, 24}. Esto podría estar relacionado a translocación bacteriana y a alteraciones del sistema inmunitario del huésped asociadas a las neoplasias y los tratamientos recibidos. Asimismo, la mucositis que suele asociarse a radioterapia en pacientes con NS y a quimioterapia intensiva en aquellos con NH podría contribuir al desarrollo de estas bacteriemias, aunque esto no fue evaluado en el presente estudio¹⁸. Por estos motivos, es probable que los datos sobre infecciones intraabdominales hayan estado subestimados en nuestro análisis. Además, las infecciones asociadas a catéter son otra importante causa de ITS en pacientes oncológicos. Sin embargo, su frecuencia en nuestro estudio fue menor a la de otros trabajos publicados, en los que ronda entre 20 y 30%^{10, 18, 19}.

Respecto a los agentes etiológicos de las ITS, observamos un amplio predominio de BGN. En los últimos años ha aumentado el número de infecciones por BGN, y también sus perfiles de resistencia a los antibióticos en uso²⁷. Esto es contrario a lo observado en algunos estudios realizados en EE.UU. y Europa, donde los CGP continúan siendo los agentes predominantes, pero con diferencias más estrechas, llegando al 60%^{3, 11, 19, 21}. Por otro lado, los BGN más frecuentemente aislados fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*, en porcentajes similares. Sin

embargo, en general en la literatura se informa un predominio de *K. pneumoniae*^{24, 28}.

Consideramos que la frecuencia de BGN multirresistentes ha sido relativamente baja. Además, no se aislaron gérmenes productores de carbapenemasas en nuestro estudio. Sin embargo, los aislamientos de *K. pneumoniae* presentaron una elevada resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, con porcentajes similares a otros estudios latinoamericanos^{7, 9, 18, 27}. Esta información es relevante debido a que varios centros hospitalarios emplean las cefalosporinas de cuarta generación para el tratamiento empírico de neutropenias febriles. Sin embargo, la resistencia a estos antimicrobianos fue menos frecuente en aislamientos de *E. coli* y *P. aeruginosa*. Un organismo aislado con baja frecuencia en nuestro estudio, *Acinetobacter* spp, fue siempre multirresistente, revistiendo grandes dificultades terapéuticas.

Entre los CGP, *S. aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado, a diferencia de otros estudios, donde el principal organismo aislado ha sido *Staphylococcus coagulasa negativa*, el segundo en frecuencia en nuestro estudio^{11, 19}. Un dato importante para destacar es la ausencia de aislamientos de *S. aureus* meticilino-resistente, el cual se ha asociado a mayor mortalidad^{5, 19, 29, 30}. Sin embargo, más de la mitad de los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa negativa* fueron meticilino-resistentes, sin grandes diferencias entre ambos tipos de neoplasias. De acuerdo a esto, ante la sospecha de un CGP, se debería iniciar terapia antimicrobiana empírica con cobertura adecuada, como por ejemplo vancomicina. En otros estudios se observó elevada frecuencia de *Staphylococcus coagulasa negativa* meticilino-resistentes^{24, 27}. No hemos observado *Enterococcus faecalis* resistentes a vancomicina, pero más de la mitad de los *E. faecium* sí lo fueron, lo que si bien es menor a lo descrito en otros estudios²², podría requerir medidas como tamizaje con hisopado anal, para orientar los tratamientos empíricos y así disminuir la mortalidad asociada^{5, 31-33}.

Las infecciones fúngicas fueron muy poco frecuentes y se desarrollaron principalmente en pacientes con NH. Este tipo de infecciones pueden estar asociadas a elevada mortalidad^{24, 34, 35}.

Hay que destacar que la mayoría de los episodios de ITS del estudio fueron de origen intrahospitalarios, y que un importante número de microorganismos fueron resistentes a la mayoría de los antimicrobianos de uso habitual. Esto determina la necesidad de profundizar los protocolos de control de infecciones en las salas de internación del hospital. Se han realizado capacitaciones institucionales al personal sanitario sobre control de infecciones: lavado de manos, colocación y manipulación de catéteres venosos centrales, vigilancia de los casos con aislamiento de microorganismos multirresistentes, implementación de medidas de aislamiento precoces y programa de uso racional de antimicrobianos. Asimismo,

se han desarrollado instrumentos de evaluación y seguimientos de estos procesos.

De acuerdo a los resultados obtenidos, ante sospecha de infección por CGP, una posible recomendación de tratamiento antimicrobiano empírico inicial en ITS sería vancomicina. Ante sospecha de BGN se podría emplear cefepime, dirigida a *E. coli* o *P. aeruginosa*, pero deberemos tener en cuenta que la resistencia a cefepime es alta en *K. pneumoniae*, por lo que ante cuadro de gravedad o inestabilidad hemodinámica se deberá considerar inicio de tratamiento con imipenem o meropenem.

Como conclusión, en nuestro estudio observamos que las ITS fueron algo más frecuentes en pacientes con NS, y estuvieron asociadas a alta mortalidad, principalmente en la primera semana. La mayoría de las ITS fueron bacteriemias sin foco debidas principalmente a BGN. Se observó un importante número de gérmenes multirresistentes. El conocimiento de la epidemiología local es indispensable para instaurar tratamientos empíricos adecuados.

Agradecimientos: A Claudio Abiega, por el aporte de la base de datos del Servicio de Microbiología.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- van der Velden WJ, Herbers AH, Netea MG, Blijlevens NM. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol* 2014; 167: 441-52.
- Tumbarello M, Spanu T, Caira M, et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 320-6.
- Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 583-90.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 427-31.
- Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetiere MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 841-50.
- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-35.
- Solis Y, Alvarez AM, Fuentes D, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 156-62.
- Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Gonçalves VM. Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 1-7.
- Cortez D, Rodriguez N, Benadof D, Zamorano A, Tordecilla J. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 164-8.
- Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2521-6.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
- Saad EJ, Baenas DF, Boisseau CS, et al. Características de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes adultos de dos centros de tercer nivel de Córdoba, Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2018; 75: 156-67.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45.
- Farina J, Cornistein W, Balasini C, Chuluyan J, Blanco M. Infecciones asociadas a catéteres venosos centrales. actualización y recomendaciones intersociedades. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 53-60.
- Ban KA, Minei JP, Laronga C, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg* 2017; 224: 59-74.
- Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* 2017;87:554-9.
- Leclercq R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 224-31.
- Islas-Munoz B, Volkow-Fernandez P, Ibanes-Gutierrez C, Villamar-Ramirez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juarez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis* 2018; 71: 59-64.
- Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 143-9.
- Norgaard M, Larsson H, Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 217-23.
- Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 337-43.
- Kara O, Zarakolu P, Asciglu S, et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 686-93.
- Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection* 2004; 32: 65-71.
- Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Nucci M, Dias LM, Gonçalves VM. Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. *Sao Paulo Med J* 2000; 118: 131-8.
- Malek AE, Raad, II. Preventing catheter-related infections in cancer patients: a review of current strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020: 1-8.

26. Agrawal SK, Gautam H, Choudhary AH, Das BK, Kumar L, Kapil A. Central line-associated bloodstream infections in cancer patients: An experience from a tertiary care cancer centre. *Indian J Med Microbiol* 2019; 37: 376-80.
27. Abad JMM, Procopio AN, Bustamante PFH, Corral RFA, Reyes FCM. Bacteriemias en pacientes oncológicos del Instituto del Cáncer SOLCA. Cuenca, 2011-2016. *Ref Fac Cienc Médic Univ Cuenca* 2019; 37: 31-41.
28. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-9.
29. Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer* 2014; 51: 464-8.
30. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
31. Kamboj M, Chung D, Seo SK, et al. The changing epidemiology of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1576-81.
32. Bossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. *Support Care Cancer* 2010; 19: 231-7.
33. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012; 40: 613-9.
34. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018; 97: 197-207.
35. Xiao H, Tang Y, Cheng Q, Liu J, Li X. Risk Prediction and Prognosis of Invasive Fungal Disease in Hematological Malignancies Patients Complicated with Bloodstream Infections. *Cancer Manag Res* 2020;12: 2167-75.