

Cepas E-ESKAPE multidrogorresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer

Consuelo Velázquez-Acosta, MsC,⁽¹⁾ Patricia Cornejo-Juárez, MsC,⁽¹⁾ Patricia Volkow-Fernández, MC.⁽¹⁾

Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogorresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Publica Mex* 2018;60:151-157. <https://doi.org/10.21149/8767>

Resumen

Objetivo. Describir la tendencia de cepas multidrogorresistentes (MDR) aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer durante el periodo de 2005 a 2015. **Material y métodos.** Análisis retrospectivo en el que se procesaron 33 127 hemocultivos. La identificación y la sensibilidad antimicrobianas se realizaron a través de métodos automatizados Walk away (Siemens Laboratory Diagnostics) y BD Phoenix (Becton, Dickinson and Company). Se determinaron cepas resistentes de acuerdo con la concentración mínima inhibitoria, según los parámetros del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). **Resultados.** 5 604 (16.9%) aislamientos fueron positivos, con 6 397 aislamientos, 3 732 (58.4%) bacilos gramnegativos, 2 355 (36.9%) cocos grampositivos, 179 (2.7%) levaduras y 126 (1.9%) bacilos grampositivos. *Escherichia coli* (n=1 591, 24.5%) fue la bacteria más frecuente, 652 (41%) productoras de beta-lactamasas de espectro-extendido (BLEE); *Enterococcus faecium* 143 (2.1%), 45 (31.5%) resistente a vancomicina; *Staphylococcus aureus* 571 (8.7%), 121 (21.2%) resistentes a meticilina (SARM); *Klebsiella pneumoniae* 367 (5.6%), 41 (11.2%) BLEE, *Acinetobacter baumannii* 96 (1.4%), 23 (24%) MDR; *Pseudomonas aeruginosa* 384 (5.6%), 43 (11.2%) MDR. Las cepas MDR se aislaron más frecuentemente en pacientes con neoplasias hematológicas en comparación con tumores sólidos; SARM (RM=4.48, IC95% 2.9-6.8); *E. coli* BLEE (RM=1.3, IC95% 1.10-1.65) y *A. baumannii*-MDR (RM=3.2, IC95% 1.2-8.3). **Conclusiones.** Se observó un aislamiento significativamente mayor de cepas E-ESKAPE MDR en pacientes con neoplasias hematológicas.

Palabras clave: hemocultivos; farmacorresistencia microbiana; bacteremia; neoplasias

Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Multidrug resistance E-ESKAPE strains isolated from blood cultures in patients with cancer. *Salud Publica Mex* 2018;60:151-157. <https://doi.org/10.21149/8767>

Abstract

Objective. To describe the trend of multidrug resistant (MDR) strains isolated from blood in patients with cancer from 2005 to 2015. **Materials and methods.** 33 127 blood cultures were processed by retrospective analysis. Identification and antimicrobial sensitivity were performed through automated methods: Walk away (Siemens Laboratory Diagnostics) and BD Phoenix (Becton, Dickinson and Company). Resistant strains were determined according to the minimum inhibitory concentration, following the parameters of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Results.** Of 6 397 isolates, 5 604 (16.9%) were positive; 3 732 (58.4%) Gram- bacilli; 2 355 (36.9%) Gram+ cocci; 179 (2.7%) yeasts, and 126 (1.9%) Gram+ bacilli. *Escherichia coli* (n=1 591, 24.5%) was the most frequent bacteria, with 652 (41%) strains being extended-spectrum beta-lactamases producers (ESBL); of *Enterococcus faecium* (n=143, 2.1%), 45 (31.5%) were vancomycin resistant; of *Staphylococcus aureus* (n=571, 8.7%), 121 (21.2%) methicillin resistant (MRSA); of *Klebsiella pneumoniae* (n=367, 5.6%), 41 (11.2%) ESBL; of *Acinetobacter baumannii* (n=96, 1.4%), 23 (24%) MDR, and of *Pseudomonas aeruginosa* (n=384, 5.6%), 43 (11.2%) MDR. MDR strains were significantly more frequent in patients with hematological malignancies, compared to those with solid tumors: MRSA (OR=4.48, 95%CI 2.9-6.8), ESBL *E. coli* (OR=1.3, 95%CI 1.10-1.65) and MDR *Acinetobacter baumannii* (OR=3.2, 95%CI 1.2-8.3). **Conclusions.** We observed significantly higher isolations of E-ESKAPE MDR strains in patients with hematological malignancies.

Keywords: blood culture; antimicrobial drug resistance; bacteremia; neoplasms

(1) Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

Fecha de recibido: 15 de mayo de 2017 • **Fecha de aceptado:** 8 de diciembre de 2017
 Autor de correspondencia: Patricia Volkow Fernández. Instituto Nacional de Cancerología.
 Av. San Fernando 22, col. Sección XVI. 14000 Tlalpan, Ciudad de México, México.
 Correo electrónico: pvolkowf@gmail.com

Durante los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones causadas por bacterias multidrogasresistentes (MDR), lo cual se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo.¹ La prevalencia de cepas MDR es diferente en cada hospital y está relacionada con el tipo de pacientes, los procedimientos terapéuticos, el tipo de cirugías y las políticas para el uso de antibióticos y programas de prevención de infecciones asociadas con el cuidado de la salud (IACS).

Los patógenos que se describen habitualmente son agrupados con el acrónimo de ESKAPE, que incluye *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*. En este estudio se ha incluido una doble E, ya que *Escherichia coli* es el germen más frecuentemente aislado en el Instituto Nacional de Cancerología; un alto porcentaje de estas cepas produce beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). De esta manera, el acrónimo queda como E-ESKAPE.

Los pacientes con cáncer constituyen un grupo de alto riesgo para adquirir infecciones asociadas con el cuidado de la salud, particularmente por cepas MDR, ya que reciben diversos procedimientos terapéuticos como quimioterapias mieloablativas (particularmente, los pacientes con neoplasias hematológicas; secundariamente, los que desarrollan neutropenia febril), hospitalizaciones repetidas, procedimientos quirúrgicos extensos, instalación de dispositivos vasculares a permanencia prolongada, reservorios de Omayá, trasplantes de médula ósea, entre otros.

Estos pacientes cursan con diferentes tipos de inmunosupresión, por lo que presentan alto riesgo de padecer procesos infecciosos y, en los casos en los que hay bacterias MDR involucradas, esta situación puede convertirse en una urgencia infectológica. Aunado a lo anterior, el retraso en el inicio de antibióticos específicos puede también ser un factor relacionado con la mortalidad.² Las infecciones por microorganismos MDR incrementan la morbimortalidad, los días de estancia hospitalaria y los requerimientos en el uso de antibióticos de amplio espectro, asociados también con mayores costos de atención y otras complicaciones secundarias como colitis por *Clostridium difficile*.³

Con frecuencia, estos pacientes, en particular los enfermos con neoplasias hematológicas, reciben diversos esquemas de antibióticos sucesivamente, lo que condiciona la presión selectiva bacteriana y favorece el desarrollo de cepas MDR.³ La toma de hemocultivos anterior al inicio de antibióticos es un estudio indispensable para confirmar la presencia de bacteriemia y conocer la sensibilidad de las cepas aisladas.

Conocer la epidemiología de los principales microorganismos MDR que prevalecen en cada hospital

permite iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico dirigido, lo cual es de gran utilidad especialmente para pacientes inmunosuprimidos que cursan con datos de sepsis grave.⁴

El objetivo de este estudio fue describir la tendencia de cepas bacterianas E-ESKAPE y la prevalencia de la resistencia antimicrobiana de aislados de hemocultivos en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), y comparar la prevalencia de estas bacterias entre pacientes con neoplasias hematológicas con las aisladas de pacientes con tumores sólidos, en un periodo de 11 años.

Material y métodos

El INCan es un hospital de tercer nivel, centro de referencia de pacientes adultos con cáncer. Cuenta con 135 camas y anualmente reporta una media de 35 000 aplicaciones de quimioterapia ambulatoria, 3 500 cirugías mayores y 7 500 egresos hospitalarios. Se incluyeron los aislamientos de hemocultivos tomados entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2015, obtenidos a través de los registros del Laboratorio de Microbiología. Durante este periodo, se registraron 78 801 egresos hospitalarios, de los cuales 13 569 (17.2%) fueron pacientes con neoplasias hematológicas y 65 232 (83.8%), pacientes con tumores sólidos.

Procedimientos diagnósticos

En todos los pacientes con fiebre o sospecha de un evento infeccioso, se toman hemocultivos con técnica estéril (barrera máxima) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, en medio enriquecido Bactec Plus aerobic F.* En todo el transcurso del estudio se utilizaron siempre los frascos Bactec Plus aerobic F. No se utilizaron frascos para gérmenes anaerobios. Se toman dos muestras con intervalo de 20 a 30 minutos entre cada una. En pacientes con catéter venoso central, se tomó un cultivo inicial por vía periférica, uno a través de cada lumen del catéter y un último por punción periférica. Cada botella de hemocultivos fue etiquetada con la fecha, hora de toma y sitio donde se obtuvo la muestra.

La identificación y susceptibilidad antimicrobiana se realizaron a través de métodos de microdilución automatizados (Microscan[†] de 2004 a 2010 y BD-Phoenix de 2011 a 2013[§]). Se incluyeron la siguientes cepas: E.

* Becton-Dickinson, Sparks. MD, EUA.

† Siemens Laboratory Diagnostics.

§ Becton, Dickinson and Company.

coli con fenotipo de resistencia por producción de BLEE, *E. faecium* resistente a vancomicina (EVR), *S. aureus* resistente a metilino (SARM), *K. pneumoniae* BLEE, *P. aeruginosa* MDR, *A. baumannii* MDR, y *E. cloacae* (cepas que corresponden al acrónimo E-ESKAPE).

Los antibióticos que se analizaron para los gérmenes gramnegativos fueron amikacina (AK), gentamicina (GM), ceftazidima (CAZ), trimetoprim/sulfametoxazol (STX), ciprofloxacina (CIP) e imipenem (IMP). Para *P. aeruginosa* se excluyó STX. Para *E. faecium* se analizó vancomicina (VAN) y para *S. aureus*, oxacilina (OXA), CIP, VAN y GM. Se consideraron gérmenes MDR cuando se documentó resistencia a tres o más familias de antimicrobianos; extensamente resistente (XDR), cuando se reportaron resistentes a antibióticos de todas las categorías excepto una o dos, y panresistentes, cuando fueron resistentes a todos los antimicrobianos disponibles.⁵ Se distinguieron patrones de susceptibilidad de acuerdo con los parámetros establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) según el año de estudio.⁶

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo con base en los porcentajes de susceptibilidad de los microorganismos identificados, por cada uno de los antibióticos estudiados por año de aislamiento. Se utilizó prueba de ji cuadrada o prueba exacta de Fisher para comparar los grupos, considerando como estadísticamente significativa una diferencia de $p \leq 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se procesaron 33 127 cultivos de sangre, de los cuales 5 604 (16.9%) fueron positivos. Se recuperaron 6 397 aislados, de los cuales 793 cultivos tuvieron aislamiento polimicrobiano. Del total de gérmenes aislados, 3 732 (58.4%) fueron bacilos gramnegativos, 2 355 (36.9%) cocos grampositivos, 179 (2.7%) levaduras, 126 (1.9%) bacilos grampositivos y 5 (0.08%) hongos. En la figura 1 se presentan los principales grupos de gérmenes identificados en hemocultivos de 2005 a 2015 por año de aislamiento.

E. coli se identificó en 1 591 aislamientos (24.5%), de los cuales 652 (41%) fueron BLEE. En la figura 2 se presenta el número de aislamientos de *E. coli* BLEE y su tendencia a lo largo de los 11 años por tipo de paciente. Se identificaron 384 (5.6%) *P. aeruginosa*, de los cuales 43 (11.2%) se identificaron como MDR, 367 (5.6%) *K. pneumoniae*, 41 (11.2%) de estas fueron BLEE, 143 (2.1%), *E. faecium*, de los cuales 45 (31.5%) fueron EVR, 96 (1.4%) *A. baumannii* 23 (24%) de estos MDR, 250 (4.4%) *Enterobacter sp.*, seis de estos fueron BLEE (2.4%). En la figura 3 se presenta el número de cepas gramnegativas aisladas de hemocultivos por cada año y la tendencia por cepas estudiadas

S. aureus 571 (8.7%), siendo 121 (21.2%) resistentes a metilino. En la figura 4 se presenta el número de aislamientos de cocos grampositivos y la tendencia en el patrón de resistencia de SARM y de EVR. El primer aislamiento de EVR en sangre fue en 2008 y no hubo otro aislamiento hasta 2011.

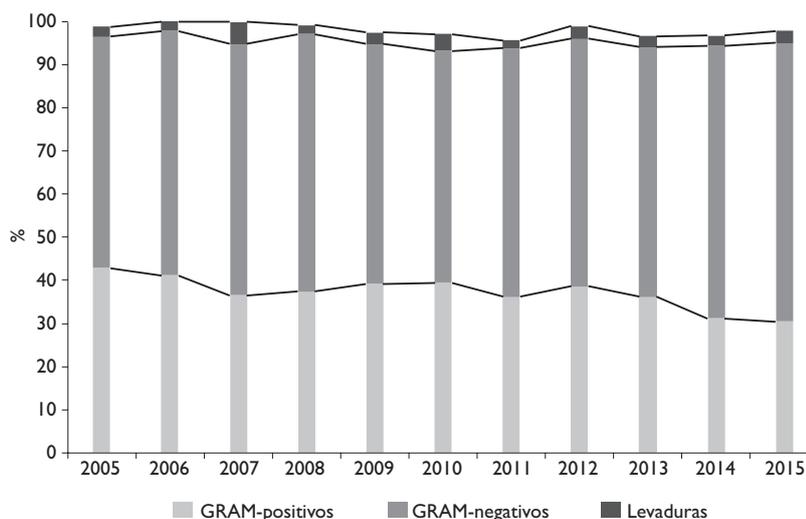
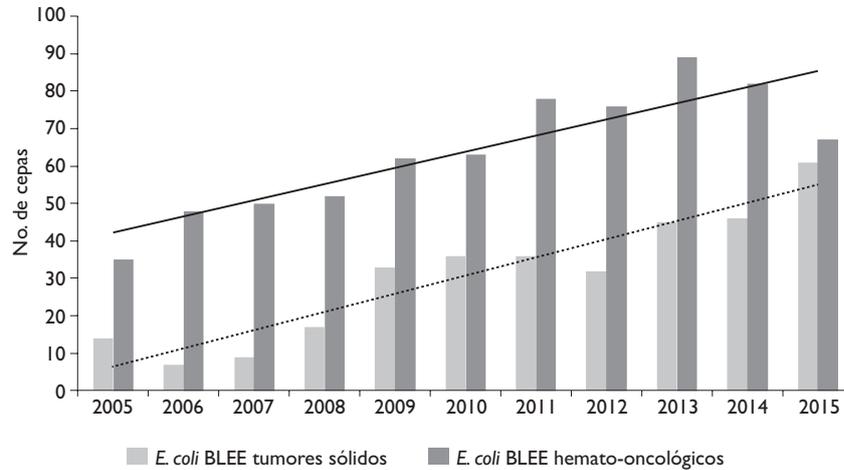
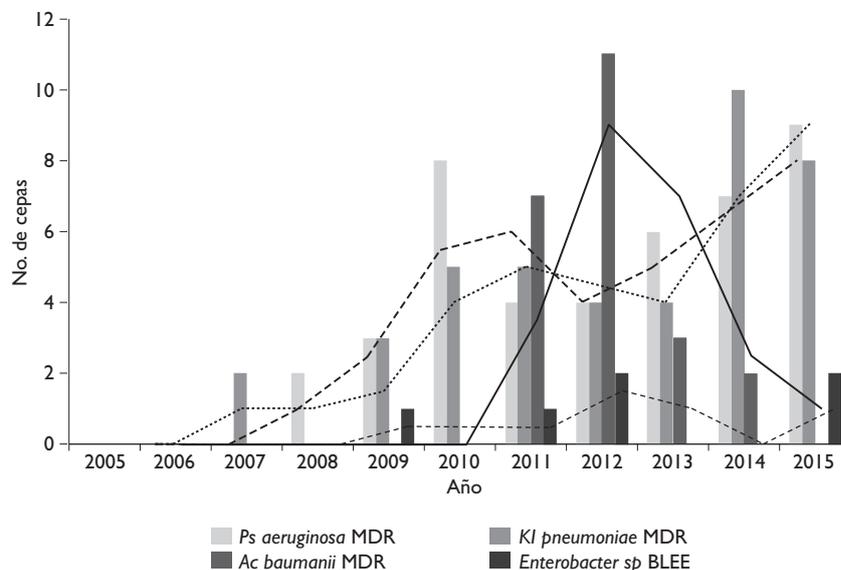


FIGURA 1. PRINCIPALES GRUPOS DE BACTERIAS IDENTIFICADOS EN HEMOCULTIVOS. MÉXICO, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2005-2015



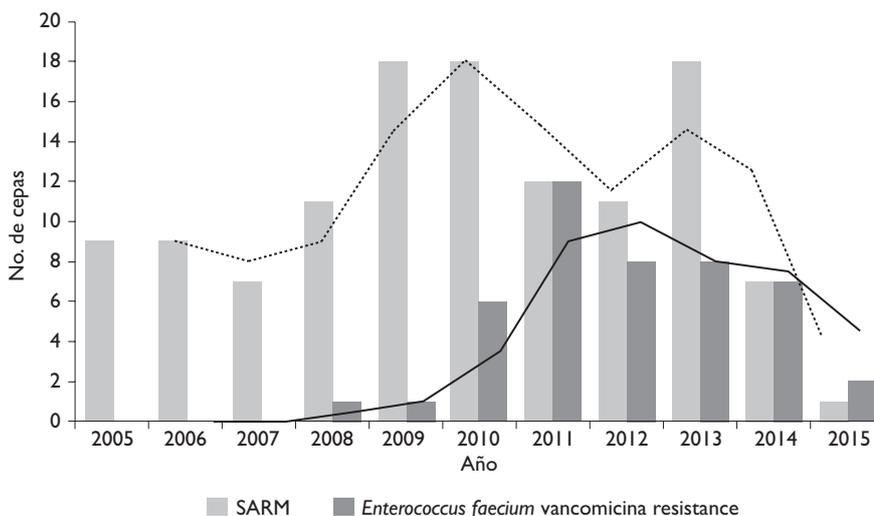
BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido

FIGURA 2. AISLAMIENTOS DE *E COLI* BLEE EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (BARRAS NEGRAS, LÍNEA DE TENDENCIA CONTINUA) Y EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS POR AÑO (BARRAS GRISES, LÍNEA DE TENDENCIA PUNTEADA). MÉXICO, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2015



BLEE: beta-lactamasas de espectro extendido
MDR: multidrogresistentes

FIGURA 3. NÚMERO DE CEPAS DE BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES DE HEMOCULTIVOS POR AÑO DE AISLAMIENTO Y SU TENDENCIA: *K. PNEUMONIAE* BLEE (LÍNEA PUNTEADA), *P. AERUGINOSA* MDR (LÍNEA NEGRA DISCONTINUA), *A. BAUMANII* MDR (LÍNEA NEGRA CONTINUA), *ENTEROBACTER SP. BLEE* (LÍNEA CON CUADRADOS). MÉXICO, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2005-2015



SARM: *S. aureus* resistente a meticilino

FIGURA 4. NÚMERO DE CEPAS DE COCOS GRAMPOSITIVOS MULTIRRESISTENTES DE HEMOCULTIVOS POR AÑO DE AISLAMIENTO Y SU TENDENCIA. SARM (BARRA GRIS, LÍNEA DE TENDENCIA PUNTEADA). ENTEROCOCCUS FAECIUM RESISTENTE A LA VANCOMICINA (BARRA NEGRA Y LÍNEA DE TENDENCIA NEGRA). MÉXICO, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2005-2015

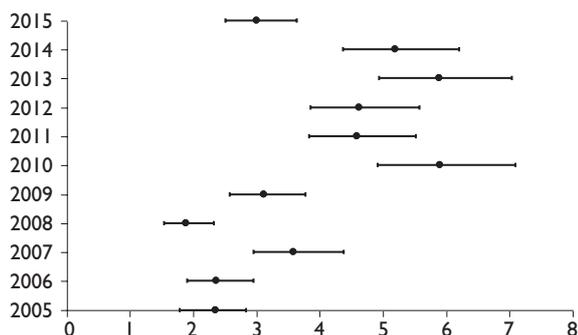


FIGURA 5. RIESGO RELATIVO DE AISLAMIENTO DE UNA CEPA MULTIDROGORRESISTENTE ENTRE PACIENTES HEMATOONCOLÓGICOS Y PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS POR AÑO DE AISLAMIENTO. MÉXICO, INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2005-2015

Al comparar los aislamientos de cepas MDR se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con neoplasias hematológicas vs. tumores sólidos durante todo el periodo de estudio para SARM, *E. coli* BLEE, *A. baumannii* MDR y *Ente-*

robacter sp. (figura 5). El riesgo reportado fue SARM (RM=4.48, IC95% 2.9-6.8), *E coli* BLEE (RM=1.13, IC95% 1.10-1.65), *P. aeruginosa* MDR (RM=1.04, IC95% 0.55-1.96), EVR (RM=0.77, IC95% 0.34-1.6), *A. baumannii* MDR (RM=3.2, IC95% 1.2-8.5), *K. pneumoniae* BLEE (RM=0.77, IC95% 0.4-1.5) y *Enterobacter sp.* (RM=11.9, IC95% 1.37-104).

Discusión

La Organización Mundial de la Salud ha decretado la emergencia de resistencia antimicrobiana como un problema de salud pública que requiere de un plan de acción en el contexto de cada país y a nivel internacional. Una de las estrategias de este programa es conocer la tendencia que existe en la resistencia antimicrobiana de aislados clínicos. Es por ello que se considera relevante la información que aquí se presenta porque permite conocer la tendencia en la resistencia antimicrobiana de aislados de sangre de un hospital de pacientes adultos con cáncer.^{7,8}

En los resultados obtenidos se observó que *E. coli* fue el patógeno más frecuentemente aislado en hemocultivos en todos los pacientes (figura 2) y que existe una tendencia creciente del aislamiento de *E. coli* BLEE,

consistente para todos los años de estudio. Este hallazgo es similar al que reportaron los autores del presente estudio en un trabajo previo que describió los aislados de sangre de 1998 a 2003,⁹ donde *E. coli* fue el germen que se aisló con mayor frecuencia. *E. coli* es el patógeno identificado en sangre con mayor frecuencia en bacteremias nosocomiales en la última década, particularmente en la población de pacientes con neoplasias hematológicas asociadas con bacteremia por daño a mucosas.^{10,11} En este estudio se reportó un incremento sostenido en la resistencia de 18% en 2003 a 48.6% en 2015, tendencia que también se ha reportado en algunos otros países del mundo, en bacteremia asociada con el cuidado de la salud.¹²⁻¹⁵

El comportamiento de otras bacterias MDR es diverso; se observa un incremento progresivo para *K. pneumoniae* BLEE y para *P. aeruginosa* tanto en pacientes con neoplasias hematológicas como en pacientes con tumores sólidos.

En relación con *S. aureus*, casi se duplicó el número de aislamientos y, al compararlo con el estudio previo en el cual sólo 4% era resistente a meticilina, se encontró un incremento de la resistencia a meticilina de casi cinco veces, ya que en 2014 alcanzó 20.5%, para posteriormente disminuir a 14.1% en 2015. Lo anterior se debió a un brote en el transcurso de este periodo y su disminución a medidas preventivas como el reforzamiento del lavado de manos.

El aislamiento de cepas MDR fue significativamente mayor en pacientes hemato-oncológicos en todos los años estudiados (figura 5). Esta diferencia fue mayor a partir de 2011, y disminuyó en 2015. El aumento en la detección de cepas MDR coincide con los años en los que se registraron tres brotes por cepas MDR: en 2010 por SARM, lo cual implicó un incremento en el uso de vancomicina, y un año después un brote por EVR.¹⁶ El tercer brote fue por *A. baumannii* MDR y se presentó en 2012 en la Unidad de Cuidados Intensivos, particularmente en el grupo de pacientes hematológicos.¹⁷

El servicio de pacientes hemato-oncológicos ha jugado un papel fundamental en promover el problema de la mutirresistencia antimicrobiana, ya que éstos requieren combinaciones de agentes antineoplásicos para tratar enfermedades altamente agresivas como leucemias agudas y linfomas. Estos esquemas de quimioterapia combinan fármacos altamente mielosupresores, que condicionan periodos prolongados de agranulocitosis, donde los pacientes prácticamente tienen cuentas de menos de 100 neutrófilos por espacio de 2 a 4 semanas, aunado al daño producido a las mucosas causado por la misma quimioterapia, lo que favorece la translocación bacteriana del tubo digestivo y promueve el desarrollo de bacteriemias y neumonías.¹⁸

El tratamiento antimicrobiano de los pacientes con neutropenia grave y fiebre, con o sin bacteriemia documentada microbiológicamente, requiere del uso de antibióticos de amplio espectro, generalmente cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam o carbapenémicos, durante el periodo que dure la neutropenia. Usualmente, este periodo es de 7 a 10 días, pero puede ocurrir que se requieran periodos más prolongados que pueden llegar a ser de hasta 3 o 4 semanas. Además, estos episodios no son únicos sino que se pueden repetir en el mismo paciente después de la aplicación de cada ciclo de quimioterapia. Un estudio de seguimiento de 24 meses que incluyó 43 pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda mostró que la mediana de eventos infecciosos fue de 4.7 \pm 2 por paciente; la tasa de infecciones fue de 0.91/100 días-paciente y de 0.67/100 días-paciente en casos de neutropenia y fiebre. Lo anterior refleja una población con un uso repetido de antibióticos, que condiciona presión selectiva en la microbiota de estos enfermos.¹⁹

El análisis por cepas mostró que los pacientes con neoplasias hematológicas tienen mayor número de aislamientos de cepas MDR. Al analizarlo por cada una de las bacterias estudiadas, solamente *E. coli*, SARM y *A. baumannii* MDR tuvieron significancia estadística.

En la mitad del año 2013, se inició un programa de control y desescalamiento de antibióticos, con el que se observó una tendencia decreciente en el número de aislamientos de SARM, *A. baumannii* MDR y EVR (figura 5). Por todo ello es indispensable continuar implementando estrategias para disminuir la presión antimicrobiana, como el uso racional de antibióticos, desescalamiento de esquemas antimicrobianos, adherencia a la profilaxis antimicrobiana en cirugía (en tiempo y tipo de antibióticos administrados), programas estrictos para la prevención de infecciones asociadas con el cuidado de la salud para asegurar el uso adecuado y racional de los antibióticos, así como continuar con el monitoreo y reporte de la resistencia antimicrobiana en los hospitales, entre otras medidas.¹⁶

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Espinosa-Rivera F, Hart-Casares M, Halley-Posada MC, Martínez-Batista ML, Pardo-Núñez A. Resistencia bacteriana de cepas aisladas en el Hospital "Hermanos Ameijeiras". Rev Cubana Med. 2008;47(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000400002&lng=es
- Cornejo-Juárez P, Pérez-Jiménez C, Silva-Sánchez J, Velázquez-Acosta C, González-Lara F, Reyna-Flores F, et al. Molecular analysis and risk

- factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One*. 2012;7(4):e35780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035780>
3. Deneve C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(suppl 1):S24-8. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70012-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70012-3)
 4. Martínez-Martínez L, Clavo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria current situation. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(suppl 2):25-31.
 5. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-9. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>
 6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 33th Informational supplement, vol. 32, núm. 3. Approved Standard M100-S22. Wayne, PA: CLSI, 2012.
 7. Shallcross LJ, Davies SC. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):2883-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dku346>
 8. Chioro A, Coll-Seck AM, Høie B, Moeloek N, Motsoaledi A, Rajatanavin R, et al. Antimicrobial resistance: a priority for global health action. *Bull World Health Organ*. 2015;93(7):439. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.158998>
 9. Cornejo-Juárez P, Velázquez-Acosta C, Díaz-González A, Volkow-Fernández P. Trend of antimicrobial drug-susceptibility of blood isolates at an oncological center (1998-2003). *Salud Publica Mex*. 2005;47(4):288-93.
 10. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, et al. The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(2):119-24. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.38>
 11. Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, García-Horton A, López-Velázquez M, Namendys-Silva S, Volkow-Fernández P. Hospital-acquired infections at an oncological intensive care cancer unit: differences between solid and hematological cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2016;16:274. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1592-1>
 12. Mehl A, Åsvold BO, Kümme A, Lydersen S, Paulsen J, Haugan I, et al. Trends in antimicrobial resistance and empiric antibiotic therapy of bloodstream infections at a general hospital in Mid-Norway: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2210-6>
 13. Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim SW, et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):992-8. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.7.992>
 14. Singhal T, Shah S, Naik R. The microbial etiology and antimicrobial susceptibility of bloodstream infections in patients with cancer at a private tertiary care hospital in Mumbai, India. *Indian J Cancer*. 2016;53(3):452-3.
 15. Sengar M, Kelkar R, Jain H, Biswas S, Pawaskar P, Karpe A. Frequency of bacterial isolates and pattern of antimicrobial resistance in patients with hematological malignancies: A snapshot from tertiary cancer center. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):456-8. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.175387>
 16. Alatorre-Fernández P, Mayoral-Terán C, Velázquez-Acosta C, Franco-Rodríguez C, Flores-Moreno K, Cevallos MA, et al. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control*. 2017;45(3):260-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.10.002>
 17. Namendys-Silva SA, Correa-García P, García-Guillén FJ, González-Herrera MO, Pérez-Alonso A, Texcocoano-Becerra J, et al. Outcomes of critically ill cancer patients with *Acinetobacter baumannii* infection. *World J Crit Care Med*. 2015;4(3):258-64. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v4.i3.258>
 18. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025. <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>
 19. Peralta A, Volkow P. Infecciones en pacientes con leucemia aguda en quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan). *Memorias XL Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2015;35(Suppl):S54.