

Infecciones intrahospitalarias en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas, 2006-2009

Nosocomial infections in pediatric patients with hematological diseases, 2006-2009

MSc. Librada Martell-Martorell, Dr. Alberto Arencibia-Núñez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología, en el período comprendido entre diciembre de 2006 y marzo de 2009. Se incluyeron 36 pacientes que presentaron 60 infecciones con documentación microbiológica, lo que representó el 29 % del total. La mayoría de las infecciones se presentaron en pacientes con hemopatías malignas, de los cuales una gran parte tuvo neutropenia severa. En los episodios infecciosos las bacterias gramnegativas fueron las más frecuentes, seguidas de las grampositivas y los hongos, estos últimos siempre asociados con infecciones bacterianas. El estafilococo coagulasa negativo fue el microorganismo de mayor incidencia. Los pacientes que tuvieron colocado el catéter venoso central en región femoral tuvieron mayor riesgo de presentar bacteriemia por bacilos gramnegativos.

Palabras clave: infecciones, bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, estafilococo coagulasa negativo, polimicrobianas, neutropenia.

ABSTRACT

A cross-sectional study was performed at the Pediatric Department of the Institute of Hematology and Immunology from December 2006 to March 2009. There were 36 patients who had 60 infections with microbiological documentation, which represented 29 % of the total. Most infections occurred in patients with hematological malignancies, of which a large portion had severe neutropenia. In infectious episodes Gram-negative bacteria was the most frequent, followed by Gram positive and fungi, this latter was always associated with bacterial infections. Coagulase

negative staphylococcus was the organism with the highest incidence. Patients who had central venous catheter placed in the femoral region had a higher risk of negative bacilli bacteremia.

Keywords: infections, gram-negative bacteria, gram-positive bacteria, coagulase-negative staphylococci, polymicrobial, neutropenia.

INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos permiten que cada vez sea mayor el número de sobrevivientes a distintas hemopatías, sean malignas o no.¹ Sin embargo, como efecto adverso el tratamiento provoca estados, temporales o permanentes, de gran susceptibilidad a las infecciones.² Esta situación ha provocado que las infecciones constituyan una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas.³

La enfermedad hematológica de base condiciona diversas alteraciones del sistema inmunitario (neutropenia, hipogammaglobulinemia, alteración de la inmunidad celular) que provocan que en un paciente determinado, la etiología de las infecciones predominantes sea variable.⁴

Sin embargo, en el tipo y la frecuencia de las distintas infecciones no solo influye la naturaleza de la enfermedad hematológica, sino también su estadio, el tratamiento utilizado para su control y la respuesta a este.⁵ Los pacientes con enfermedades hematológicas tienen, por lo general, una estadía hospitalaria prolongada. Su flora microbiana es colonizada regularmente por patógenos multirresistentes.⁵ Además, estos pacientes están sometidos a frecuentes procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos, que provocan la ruptura de sus barreras naturales.⁶

A pesar de los adelantos de la microbiología al nivel mundial, en la mayoría de las infecciones en pacientes inmunocomprometidos no se logra identificar el microorganismo causal.⁷ Solo el 30 % de las infecciones pueden ser documentadas microbiológicamente y corresponden generalmente a bacteriemias. Entre el 25 y el 30 % son documentadas clínicamente por la aparición de manifestaciones clínicas que focalizan la infección; sin embargo, en una proporción tan alta como del 45-50 % queda catalogada como fiebre de origen desconocido.⁸

En nuestro instituto, la caracterización de las infecciones intrahospitalarias en los pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas no estaba actualizada, por lo que se realizó esta investigación con el objetivo de caracterizar microbiológica y clínicamente las infecciones e identificar los microorganismos que con mayor frecuencia provocaban su ocurrencia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el Servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología, en el período comprendido entre diciembre de 2006 y marzo de 2009.

Se presentaron 210 episodios infecciosos en pacientes a quienes se les tomó muestra para cultivo. De ellos, resultaron positivos los cultivos de 67 episodios, fueron excluidos 4 por contaminación y 3 por tratarse del mismo microorganismo documentado en un cultivo previo.

El universo estuvo conformado por 60 episodios infecciosos documentados en 36 pacientes, donde se obtuvo crecimiento de 65 microorganismos, pues en 5 episodios la infección fue polimicrobiana. Cada episodio se interpretó de manera independiente.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y fueron almacenados en una base de datos confeccionada con el Programa SPSS versión 12.0, a partir de la cual fueron procesados mediante sistema de gestión de base de datos.

Las variables cuantitativas se procesaron utilizando la media y desviación estándar como medida de resumen; para su validación estadística se aplicó la prueba de Anova. Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Su análisis se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado y la de regresión logística. El nivel de confianza se estableció en el 95 %, para una significación estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los episodios infecciosos que se presentaron, solo se pudo documentar el microorganismo causal en el 28,5 %. La infección monomicrobiana representó el 92 % de los casos, mientras que en el 8 % de los episodios se obtuvo crecimiento de dos microorganismos.

Los episodios de infección intrahospitalaria se presentaron en pacientes con una edad promedio de 7,4 años y no hubo diferencias en cuanto a la distribución por sexos.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y de laboratorio de los 60 episodios infecciosos. En el 75 % de los casos el paciente recibió quimioterapia intensiva previa y el 66,7 % de ellos tuvo neutropenia severa. En la mitad de los episodios, el paciente tenía colocado un catéter venoso central (CVC).

La evolución de los episodios infecciosos fue desfavorable en el 45 % de los casos. El promedio del recuento global de leucocitos fue $3,3 \times 10^9/L$ y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) fue $1\,046 \times \text{mm}^3$. La estadía promedio de los pacientes antes del inicio de la infección, fue prolongada (26,9 días) con un máximo que ascendió a 127 días.

La figura muestra la enfermedad de base de los pacientes con infecciones intrahospitalarias estudiados. Se realizaron más aislamientos microbiológicos en niños con hemopatías malignas (85 %) que no malignas (15 %). Los diagnósticos más frecuentes entre las hemopatías malignas fueron la leucemia linfocítica aguda (LLA) (41,7 %) y la leucemia mieloide aguda (LMA) (35 %); y la enfermedad de mayor relevancia entre las no malignas fue la aplasia medular (AM) (11,7 %).

La frecuencia de los microorganismos aislados se observa en la tabla 2. Las bacterias gramnegativas se identificaron en 35 episodios (54 %); sin embargo, la bacteria más frecuente fue el *Estafilococo coagulasa negativo*, con una incidencia del 31 % (20 episodios), seguido de la *Escherichia coli* en 12 episodios (18,5 %). La *Pseudomona aeruginosa* fue responsable del 7,7 % de las infecciones (5 episodios); un paciente falleció como consecuencia de la infección por *Klebsiella pneumoniae* (1,6 %).

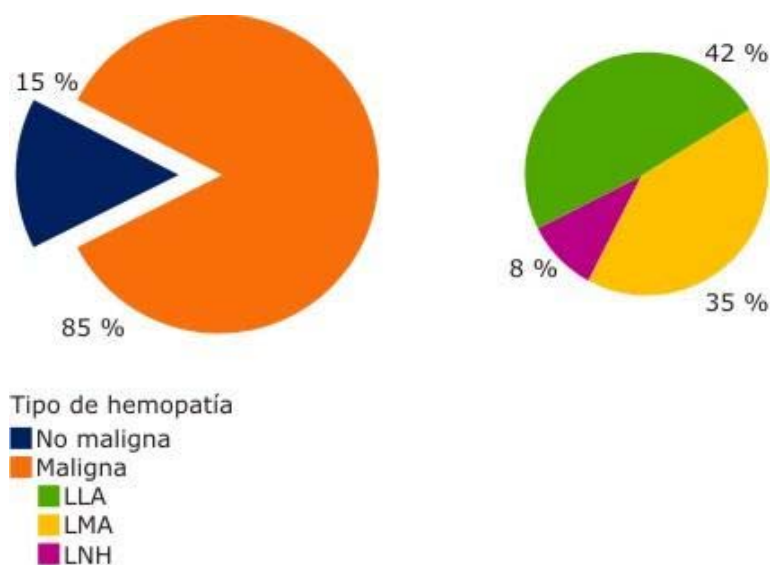
Las infecciones por hongos se identificaron en 3 pacientes (4,6 %) en los que se aislaron tres especies de *Cándida*: *albicans*, *guilliermondi* y *krusei*, todos formando parte de infecciones polimicrobianas. Estuvieron representadas las siguientes combinaciones: dos episodios infecciosos donde se aisló un gram negativo con un hongo; un episodio combinando un gram negativo con un hongo; y dos episodios combinando un gram positivo con un gram negativo.

La tabla 3 muestra que en el grupo de pacientes que tenían colocado el CVC en la región femoral, la infección por bacterias Gram negativas fue más frecuente (76,2 %, vs 23,8 %; p = 0,049). No sucedió de igual forma cuando el cateterismo venoso fue subclavio o yugular.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los episodios infecciosos (n=60)

Características	No.	%
Estado general malo	25	41,7
Neutropenia severa	40	66,7
Presencia de catéter venoso central	31	51,7
Quimioterapia intensiva	45	75,0
Uso de FEC-G	26	43,3
<i>Parámetros de laboratorio</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	3,3	1,6
Neutrófilos (x mm ³)	1046,0	531,8
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	84,6	29,8
Hemoglobina (g/L)	93,8	5,6
Ingreso previo (días)	26,9	6,2

FEC-G: factor estimulante de colonias granulocíticas;
DE: desviación estándar.



LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda;
LNH: linfoma no hodgkiniano.

Fig. Diagnóstico hematológico de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2. Frecuencia de los aislamientos microbianos en los episodios infecciosos

Microorganismo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Bacterias grampositivas	27	41,6
Estafilococo coagulasa negativo	20	30,8
<i>Estafilococcus aureus</i>	6	9,3
Estreptoco β hemolítico	1	1,5
Bacterias gramnegativas	35	53,8
<i>Escherichia coli</i>	12	18,5
<i>Hafnia alveii</i>	7	10,8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5	7,7
<i>Enterobacter sp.</i>	5	7,7
<i>Citrobacter sp.</i>	3	4,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,5
Otras	2	3,1
Hongos	3	4,6
<i>Candida albicans</i>	1	1,5
<i>Candida guilliermondi</i>	1	1,5
<i>Candida krusei</i>	1	1,5
Total	65	100

Tabla 3. Relación entre la localización del catéter venoso central y el tipo de bacteria causante del episodio infeccioso

Tipo de bacteria	Femoral		Otra localización	
	No.	%	No.	%
Grampositiva	5	23,8	6	60,0
Gramnegativa	16	76,2	4	40,0
Total	21	100	10	100

DISCUSIÓN

Las infecciones constituyen la principal complicación del tratamiento de los pacientes con enfermedades hematológicas; lamentablemente, en una proporción muy alta no se logra identificar el microorganismo causal.^{7,8}

Se conoce que el riesgo de infección en los pacientes neutropénicos está determinado, fundamentalmente, por la intensidad y la duración de la neutropenia,⁹ en dependencia del régimen de quimioterapia utilizado y de la enfermedad tratada. En el tratamiento de los linfomas y de las neoplasias no hematológicas, la duración media de la neutropenia no suele superar los 7 días. Sin embargo, el tratamiento de inducción en los pacientes con LMA provoca períodos de neutropenia superiores a 14-21 días.¹⁰ Varios estudios han señalado una prevalencia de bacteriemia en los pacientes con cáncer entre el 10 y el 30 %;¹¹⁻¹³ sin embargo, estos trabajos fueron desarrollados en pacientes neutropénicos.

Un estudio similar al nuestro realizado en el Instituto Nacional de Cáncer de la Universidad de El Cairo, que incluyó pacientes no neutropénicos, señala una positividad de los cultivos comparable a la encontrada en el presente estudio (28,9 %).¹⁴

La desventaja inmunológica de los pacientes tratados con poliquimioterapia intensiva o inmunosupresores condiciona que la etiología de las infecciones sea muy variada. Las infecciones polimicrobianas representan un reto a la terapéutica antimicrobiana, pues la evolución de estos pacientes es, por regla general, mucho peor.¹⁵⁻¹⁸

Estudios publicados en diferentes países han comunicado una incidencia de infecciones polimicrobianas entre el 5 y el 18 %, la que es mayor en los países en vías de desarrollo.^{14,19,20} La incidencia de este tipo de infecciones en nuestros pacientes (8 %) es similar a las tasas reportadas por los países más desarrollados.

Uno de los elementos que pudiera explicar este comportamiento es que estos estudios incluyen pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en los que es mayor la frecuencia y la severidad de las infecciones, mientras que en nuestra investigación solo el 4,7 % de los episodios de bacteriemia ocurrió en pacientes trasplantados.

Las leucemias agudas constituyen la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica y para su tratamiento se emplean combinaciones de citostáticos que provocan una profunda mielosupresión.^{1,21} En una investigación realizada en Italia se resalta que los pacientes con LMA tienen mayor riesgo de presentar bacteriemia, en comparación con los niños con LLA. De igual modo, los pacientes sometidos a quimioterapia agresiva presentaron infecciones más graves y frecuentes.^{17,19,22}

La quimioterapia no solo causa una disminución en el número de neutrófilos, sino también altera la función fagocítica, la capacidad bactericida y la quimiotaxis. Los agentes quimioterápicos afectan especialmente a los tejidos con un elevado índice de replicación celular, como las mucosas del tracto gastrointestinal y la piel. Por ello, la mayoría de las infecciones resultan de la invasión por patógenos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal.^{3,8,10,15}

Esta situación se debe a que el tratamiento de la LMA es de gran intensidad y provoca una aplasia severa post quimioterapia.²³ Además, las altas dosis de arabinósido de citosina, predisponen a la infección por *Streptococo viridans*, un microorganismo cada vez más importante en la epidemiología de la neutropenia febril, capaz de provocar infecciones fulminantes.²⁴

Los estudios microbiológicos en los pacientes con enfermedades hematológicas son generalmente realizados en pacientes con neutropenia febril y sobre todo en hospitales de países desarrollados; por lo tanto, la extrapolación de esos resultados no siempre es recomendable. La epidemiología de las infecciones en estos pacientes ha cambiado en los últimos años, de modo que los microorganismos más frecuentes son los cocos grampositivos.^{12,13,21,22,25}

Estudios recientes resaltan una tendencia al aumento de las infecciones por bacterias gramnegativas;²⁶ no obstante, hay un predominio del Estafilococo coagulasa negativo como la bacteria más frecuente.²⁷ Esta bacteria es parte de la flora normal de la piel y en los pacientes

inmunodeprimidos suele convertirse en patógeno; aun así, para su diagnóstico se debe confirmar su presencia al menos en 2 hemocultivos.^{6,28}

Cuando un paciente presenta las primeras manifestaciones de infección se deben tomar al menos 2 muestras de hemocultivos para bacterias y hongos. Si el paciente tiene un CVC se debe tomar una muestra a través del catéter y otra de sangre periférica. Para pacientes con catéteres de varias luces, se debe obtener un cultivo de cada luz.¹⁵ Aun con estos métodos, la detección del agente causal se logra solamente entre el 19 y el 40 % de los pacientes inmunocomprometidos.^{10,29-31}

La utilización de CVC es parte importante del tratamiento de soporte de los pacientes con hemopatías; sin embargo, constituye una puerta de entrada de microorganismos comensales de la piel adyacente. El *Estafilococo coagulasa negativo* es la causa de infección en el 32 % de las bacteriemias primarias en las unidades de cuidados intensivos y alcanza hasta el 60 % de las bacteriemias relacionadas con el empleo de los CVC.³²

Los catéteres colocados en la región femoral tienen el inconveniente de ocluirse con más frecuencia o ser el punto de partida de una trombosis venosa profunda. Además, son más propensos a ser colonizados por bacterias gramnegativas provenientes del tracto digestivo.^{6,28} Esto explica que en nuestro estudio, los pacientes que tuvieron colocado el CVC en región femoral, tuvieron mayor riesgo de presentar bacteriemias por bacilos gramnegativos.

Otra bacteria grampositiva que ha cobrado gran relevancia en los últimos años es el *Estafilococo aureus* Meticilín resistente. Esta bacteria produce la leucocidina de Pantón-Valentine que aumenta su potencial patogénico así como su invasividad. Es capaz de provocar un cuadro infeccioso con manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica que en pocas horas progresa a la sepsis severa y al *shock*.³³

Entre los bacilos gramnegativos hay un amplio grupo de bacterias que forman parte de la flora intestinal normal.⁵ Sin embargo, muchas de estas bacterias tienen una gran patogenicidad y virulencia y son capaces de provocar complicaciones severas en las primeras 24 h de instalada la infección.³⁴

Las bacterias gramnegativas producen endotoxinas que se pueden liberar a la circulación contribuyendo al deterioro clínico del paciente. Aunque los reportes actuales señalan a la *Escherichia coli* como la bacteria gramnegativa más frecuente, la *Pseudomona aeruginosa* continúa siendo la de mayor letalidad.³⁵

En los 5 episodios que se produjeron por esta bacteria no ocurrió ninguna muerte, aunque 4 de ellos evolucionaron de forma desfavorable.

El único paciente fallecido presentó una infección por *Klebsiella pneumoneae*, que progresó rápidamente a la insuficiencia respiratoria aguda con requerimientos de ventilación mecánica.

Las infecciones por hongos se presentan en los pacientes con neutropenia prolongada después del uso de varios antibacterianos y son una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Las especies no albicans de *Candida* son las más frecuentes y es preocupante su creciente resistencia a los azoles.³⁶

La baja sensibilidad de los cultivos para hongos justifican el empleo empírico de antifúngicos en los pacientes con hemopatías, cuando la fiebre se prolonga por más de 5 a 7 días a pesar de haber recibido un tratamiento apropiado.¹⁵

En este estudio, la infección por bacterias gramnegativas fue la más frecuente, aunque el microorganismo predominante fue el *Estafilococo coagulasa negativo*. La infección por bacterias gramnegativas fue más frecuente en los pacientes que tuvieron colocado un CVC en la región

femoral. Hubo una alta frecuencia de infecciones en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva y la mayoría de ellos tuvo neutropenia, por lo que recomendamos mantener una vigilancia continua sobre el comportamiento epidemiológico de las infecciones intrahospitalarias en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steuber CP. General considerations of neoplastic diseases. En: McMillan JA, editor. *Oski's Pediatrics: Principles & Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2006.
2. Pizzo PA. The compromised host. En: Goldman L, Bennett JC, editors. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1569-81.
3. Díaz C, Salavert M, Aguado JM, Jarque I, Lizasoain M, Sanz MA. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19(2):117-29.
4. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med*. 1999;341(22):893-900.
5. Vusirikala M. Supportive care in hematologic malignancies. En: Greer JP, Lukens JN, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
6. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad I, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001;32(16):1249-72.
7. Carreras E, Mensa J. Neutropenia febril: pasado, presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(5):2-6.
8. Mateos MC, Arguiñano JM, Ardaiz MA. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28(1):59-81.
9. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):32-7.
10. Arnello ML, Quintana JA, Barraza P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect*. 2007;24(1):27-32.
11. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2004 16(1):18-22.
12. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A Prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1296-304.
13. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(9):623-9.
14. El-Mahallawy H, Sidhoma I, El-Dinb A, Zamzama M, El-Lamieb MM. Clinical and microbiologic determinants of serious bloodstream infections in Egyptian pediatric cancer patients: a one-year study. *Int J Infect Dis*. 2005;9(1):43-51.

15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.
16. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):32-7.
17. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7958-66.
18. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3699-706.
19. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 1999;35(5):770-4.
20. Jumaa PA, Neringer R. Frequency of isolation of pathogens from nosocomial bloodstream infection in a tertiary referral hospital in the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis*. 2006;10(3):264-5.
21. Teira R, Lazarralde E, Santamaría JM, Zubero Z, Muñoz P, Baraiaetxaburu J, et al. Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias hematológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:24-9.
22. Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control*. 2004;32(4):205-8.
23. 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(3):217-23.
24. Reilly AF, Lange BJ. Infections with Viridans Group Streptococci in Children with Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):774-80.
25. Hartel C, Deuster M, Lehrnbecher T, Schultz C. Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):767-73.
26. Jugo J, Kennedy R, Crowe MJ, Lamrock G, McClurg RB, Rooney PJ, et al. Trends in bacteraemia on the haematology and oncology units of a UK tertiary referral hospital. *J Hosp Infect*. [Original article]. 2002;50(1):48-56.
27. Cherif H, Kronvall G, Björkholm M, Kalin M. Bacteraemia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol J*. 2003;4(6):420-6.
28. Yébenes JC, Capdevila JA. Infección relacionada con catéteres intravasculares. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(13):500-7.
29. Vázquez JG, García M, Fortanelli R, Huerta G, Solórzano F, Miranda MG. Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *Enf Inf Microbiol*. 2006;26(3):66-71.

30. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3784-9.
31. Poele EM, Tissing WJ, Kamps WA, de Bont ES. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;72(1):45-55.
32. Chiou PF, Chang C, Wen YK, Yang Y. Antibiotic lock technique reduces the incidence of temporary catheter related infections. *Clin Nephrol.* 2006;65:419-22.
33. RS D. Removing the golden coat of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;359:85-7.
34. Cermak P, Kolar M, Látal T. Frequency of Gram-negative bacterial pathogens in bloodstream infections and their resistance to antibiotics in the Czech Republic. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23(4):401-4.
35. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804-13.
36. De Pauw BE. Treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *J Chemother.* 2001 13(1):181-92.

Recibido: 15 de junio del 2012.

Aprobado: 15 de julio del 2012.

MSc. *Librada Martell Martorell*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu. Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>