

Trabajo original

Factores de riesgo para infecciones nosocomiales en niños con patología oncológica o hematológica

Jesús Javier Martínez García,*‡ Zoila Lucía Lam Cobián,§ Nidia León Sicarios‡,||

* Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

‡ Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa.

§ Residente de 3^{er} año de Pediatría Médica.

|| Departamento de Investigación del Hospital Pediátrico de Sinaloa «Dr. Rigoberto Aguilar Pico», Culiacán, Sinaloa.

Resumen

Introducción: Los niños con patologías hematológicas u oncológicas cursan un cuadro de inmunosupresión prolongada, lo que condiciona una elevada susceptibilidad a las infecciones nosocomiales (IN), incrementando estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a IN en niños con alguna patología oncológica o malignidad hematológica, hospitalizados en el Hospital Pediátrico de Sinaloa.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal de enero del 2007 a diciembre del 2007; se revisó una muestra de 271 expedientes con criterios clínicos y por cultivo de IN y sin infección nosocomial que conformaron el grupo caso y control, respectivamente. Se realizó análisis de regresión logística múltiple (RLM), para establecer factores de riesgo.

Resultados: La muestra se conformó por 136 casos y 135 controles, las variables independientes estadísticamente significativas con $p < 0.05$ en el análisis de RLM final ajustados por la edad fueron: días de hospitalización ≥ 7 (razón de momios ajustada (Ma) = 215.4, Intervalos de Confianza 95% (IC) = 53.6-864), neutropenia severa (Rma = 2.49, IC95% = 1.62-3.83).

Conclusiones: Los resultados sugieren la necesidad de tomar medidas más estrictas e identificar tempranamente a los pacientes de alto riesgo para el control de IN en patologías oncológicas o hematológicas.

Palabras clave: Infección nosocomial, malignidad pediátrica, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Children with cancer or hematologic diseases course with a prolonged state of immunosuppression, for that; they present a high susceptibility to acquire nosocomial infections (NI). NI increase the length of hospitalization and morbid-mortality in these patients.

Objective: The aim of this study was to determine the risk factors associated with NI, in children with cancer or hematological malignancy, hospitalized in the Pediatric Hospital of the Sinaloa State.

Method: A retrospective and longitudinal study was conducted in the period January 2007 to December 2007. We reviewed a sample of 271 files with clinical criteria and cultures of NI, and without nosocomial infection; they were the groups case and control, respectively. Multiple logistic regression analysis (MLR) was performed in order to establish risk factors.

Results: The samples were 136 cases and 135 controls, variables or independent factors statistically significant ($p < 0.05$) in the final analysis of LMR adjusted by age were ≥ 7 days of hospitalization (adjusted Odds Ratio (aOR) = 215.4, 95% confidence interval (CI) = 53.6 - 864), severe neutropenia (aOR = 2.49, 95% CI = 1.62-3.83).

Conclusions: The results suggest the need to take stricter measures and identify patients at early stage or in high-risk of NI children with hematological diseases or cancer affected.

Key words: Nosocomial infection, pediatric malignancy, risk factors.

ANTECEDENTES

Los pacientes con patología oncológica o malignidad hematológica son más susceptibles al desarrollo de infecciones, debido a una alteración en los mecanismos básicos de defensa con disminución cuantitativa y cualitativa de la función leucocitaria y de la inmunidad celular.^{1,2}

La quimioterapia como L-asparaginasa, 6-mercaptopurina, metotrexato y antraciclinas condicionan una toxicidad medular, lo que lleva a trastornos en el número de granulocitos,

alteración en la función cualitativa de los neutrófilos, en la quimiotaxis, fagocitosis y de la acción bactericida. Las terapias citotóxicas también pueden deprimir la función celular y la humoral (células T y células B), favoreciendo la disminución de la capacidad opsónica, aglutinación inadecuada, deficiencia en la lisis bacteriana y neutralización ineficiente de las toxinas bacterianas.¹⁻³

El desarrollo de nuevos tratamientos antineoplásicos, así como protocolos de tratamiento más agresivos condiciona en el niño cuadros de neutropenia cada vez más severas, lo que ha llevado a un incremento en las infecciones, sobre todo en los pacientes hospitalizados. Las infecciones nosocomiales

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatricademexico>

(IN) están directamente relacionadas con la intensidad y duración de la neutropenia y es el principal factor de riesgo; otros factores que favorecen el desequilibrio inmunológico en los niños con patología oncológica o hematológica y que participan en forma sinérgica en el desarrollo de IN son: desnutrición, exposición prolongada a antibióticos, colocación de catéteres y administración de antiácidos.²⁻⁶

El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a infecciones nosocomiales en niños con alguna patología oncológica o malignidad hematológica hospitalizados en los diferentes Servicios del Hospital Pediátrico de Sinaloa (HPS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron de manera aleatoria simple 271 expedientes de los pacientes con patología oncológica o hematológica, hospitalizados en los diferentes Servicios del Hospital Pediátrico de Sinaloa, de enero del 2006 a diciembre del 2007 y que desarrollaron o no alguna infección nosocomial.

Se realizó un estudio de casos y controles no pareado, se incluyeron en el estudio niños con edades de 1 mes a 18 años, del sexo masculino o femenino, con patología oncológica o malignidad hematológica que estuvieran bajo tratamiento con quimioterapia y que presentaran un proceso infeccioso después de 48 h de hospitalización. Se excluyeron pacientes con cultivos positivos al momento de la hospitalización y que presentaran algún otro estado de inmunodeficiencia, además de la patología oncológica o malignidad hematológica, y se eliminaron los expedientes incompletos.

Se definió operacionalmente como caso al paciente con IN de acuerdo a la definición por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos de América (CDC),⁷ con más de 48 h de hospitalización en los diferentes servicios del HPS con diagnóstico de patología hematológica u oncológica, con manifestaciones clínicas de infección y cultivo positivo, mientras el control se definió como paciente con más de 48 h sin manifestaciones clínicas de infección y con cultivo negativo.

La variable diagnóstico-oncológica o malignidad hematológica fue clasificada para el análisis en una variable dicotómica tipo malignidad no sólida (leucemias, linfoma no Hodgkin, histiocitosis, anemia aplásica y síndrome hemofagocítico) y sólida (tumores).

El grado de neutropenia fue definido como sin neutropenia con valores absolutos de neutrófilos mayores de 1,500 mm³, neutropenia leve entre 1,000 a 1,500 mm³, neutropenia moderada 500 a 1,000 mm³ y neutropenia severa si los neutrófilos absolutos fueron menores a 500 mm³.

La estancia hospitalaria se clasificó como menor si la hospitalización fue igual o menor a 7 días y prolongada si fue mayor.

El estado nutricional fue obtenido directamente de la valoración nutricional realizada por el Servicio de Nutrición al momento del ingreso a hospitalización.

Otras variables estudiadas fueron: tipo de acceso vascular, tratamiento con antiácidos, servicio de hospitalización (Servicio de Oncología y Hematología o fuera de éstos), hemoglobina, plaquetas y mortalidad.

El tamaño mínimo de la muestra fue de 96 casos y 96 controles, calculado con un poder estadístico del 80%, un alfa de 0.05, razón de momios de 2.5 tomando una prevalencia de IN de 19%.

Para el análisis estadístico se utilizó mediana y medidas de dispersión asumiendo una distribución no normal de la muestra, Ji cuadrada como estadístico de asociación; en el análisis univariado las variables con $p < 0.1$ fueron sometidas a análisis de regresión logística múltiple para establecer factores de riesgo; se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa; los resultados se ajustaron por edad y se realizó prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Leshmeshow; utilizamos el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

Se incluyeron para el estudio 271 expedientes de pacientes hospitalizados, de los cuales 136 formaron el grupo de casos y 135 el grupo de controles; se excluyó un expediente del grupo de controles por datos incompletos.

La mediana de la edad en los casos fue 5 años con rango intercuartílico de 2 a 7 años, mientras que en los controles la mediana fue de 6 años con una variabilidad importante, rango intercuartílico de 5 a 13 años de edad.

El 54.2% ($n = 147$), del total de los pacientes estudiados correspondieron al sexo masculino. En los casos, el 59.6% (81/136) fueron del sexo masculino, mientras que en los controles el 51.1% (69/135) fueron del femenino, sin encontrar diferencia estadísticamente significativas ($p = 0.078$).

El 43.9% ($n = 119$) de los pacientes hospitalizados tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, el 13.3% ($n = 36$) leucemia mieloblástica aguda, el 7.4% ($n = 20$) linfoma no Hodgkin, 3.5% histiocitosis ($n = 10$), 0.4% ($n = 1$) anemia aplásica y el resto de los diagnósticos 31.7% ($n = 86$) correspondieron principalmente a tumoraciones sólidas.

El 68.6% ($n = 186$) fueron malignidades no sólidas y en la distribución por grupos de estudio el 75.7% (103/136) de los casos presentaban diagnóstico de malignidad no sólida mientras que el grupo control el 61.5% (83/135) presentaron este mismo diagnóstico, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.011$) (*Cuadros I y II*).

El 64.2% ($n = 174$) de los pacientes fueron hospitalizados en el Servicio de Oncología y Hematología, el 48.3% (84/136) de los casos y el 51.7% (90/135) de los controles, respectivamente, fueron hospitalizados en estos Servicios; no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.44$) entre los diferentes Servicios donde fueron hospitalizados y desarrollo de IN.

Se realizó un análisis de los pacientes a los que se les colocó portacath y catéteres por punción subclavia con los

siguientes resultados: en el 87.5% (n = 91) del grupo de los casos se les colocó portacath y en 12.5% (n = 13) catéter subclavio mientras que en los controles el 92.6% (n = 125) se les colocó portacath y en el 7.4% (n = 10) catéter subclavio, respectivamente; no se encontró diferencia estadísticamente significativa (p = 0.268).

Los antiácidos, como omeprazol o ranitidina, con frecuencia son utilizados en los Servicios de Oncología y Hematología, en el grupo de los casos (con infección nosocomial) el 50% (68/136) recibieron tratamiento antiácido contra 50% (68/136) que no, mientras que en el grupo control el 72.6% (98/135) no recibió algún tipo de antiácidos

contra el 27.4% (37/135) que sí lo recibió, con diferencia estadísticamente significativa p = 0.001.

El estado nutricional en ambos grupos de estudio fue normal en el 60.5% (164/271), el 28% (76/271) con desnutrición leve, el 10% (27/271) moderada y el 1.5% (4/271) con desnutrición severa. En el grupo de los controles 46.3% (76/164) no presentaron desnutrición, mientras que en el grupo de los casos el 53.7% (88/164) no presentaron desnutrición.

En el grupo control el 53.9% (41/76) presentaban desnutrición leve contra 46.1% (35/76) de los casos, desnutrición moderada se presentó en 55.6% (15/27) en el grupo control y 44.4% (12/27) de los casos y el 75% (3/4) del grupo control o sin infección nosocomial presentaron desnutrición severa contra el 25% (1/4) de grupo con infección; no se encontró diferencia estadísticamente significativa, p = 0.44 (Cuadro I).

La mediana de Hb en el grupo control fue de 10.2 g/dL y en el grupo de los casos fue de 9.2 g/dL. La mediana de plaquetas en el grupo control fue de 300,000 mm³ y en el grupo de los casos de 50,000 mm³.

En el grupo de los casos la mediana para leucocitos totales fue de 2,500 mm³, con rango intercuartílico inferior de 1,000 y superior de 5,000 leucocitos mm³. En el grupo control la mediana para leucocitos fue de 4,800 mm³, con rango intercuartílico inferior 2,500 y superior de 7,000 leucocitos mm³ con una variabilidad importante en la cifra de leucocitos en los 2 grupos de estudio. En el 78.7% (96/122) del grupo control y en el 40.6% (52/128) de los casos no presentaron neutropenia (neutrófilos absolutos > 1,500 mm³).

Cuadro I. Características generales de los grupos de estudio.

Variable	Caso (n = 136)	Control (n = 135)	p*
Edad (mediana)	5 años	6 años	
Peso kg (mediana)	19 kg	19 kg	
Talla cm (mediana)	110 cm	125 cm	
Sexo % masculino	59.6 (81)	48.9 (66)	0.078
Tumor no sólido % (n)	75.7 (103)	61.5 (83)	0.011
Servicio oncología	48.3 (84)	51.7 (90)	0.440
Catéter Portacath	87.5 (91)	92.6 (125)	0.268
Antiácido % (n)	50 (68)	27.4 (37)	0.0001
Desnutrición	56.2 (76)	65 (88)	0.442
Hb (mediana)	9.2 g/dL	10.2 g/dL	
Plaquetas (mediana)	50,000	300,000	
Leucocitos (mediana)	2,500	4,000	
Neutropenia < 500 % (n)	51 (51/128)	5% (6/122)	0.0001

*Ji cuadrada

Cuadro II. Frecuencia de patologías de los grupos de estudio.

Diagnóstico de ingreso	Frecuencia	(%)
LLA	119	43.9
Histiocitosis	10	3.7
Sarcoma renal	5	1.8
LMA	36	13.3
Neuroblastoma	4	1.5
Sarcoma Swing	10	3.7
Linfoma no Hodgkin	20	7.4
Osteosarcoma	13	4.8
Gangliocitoma anaplásico	4	1.5
Síndrome hemofagocítico	2	.7
Anemia aplásica	1	.4
Astrocitoma pilocítico	4	1.5
Tumor de Wilms	9	3.3
Meduloblastoma	6	2.2
Rabdomiosarcoma	1	.4
Hepatoblastoma	12	4.4
Carcinoma suprarrenal	3	1.1
Carcinoma testicular	5	1.8
Tumor germinal cerebral	1	.4
Glioma	6	2.2
Total	271	100.0

Cuadro III. Microorganismos aislados en el grupo de casos.

Microorganismo	n	(%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	69	50.7
<i>Candida</i>	13	9.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	7.4
<i>Escherichia coli</i>	10	7.4
<i>Enterobacter sakazakii</i>	4	2.9
<i>Corynebacterium sp</i>	4	2.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	2.9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	2.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2.2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1.5
<i>Streptococcus Grupo D</i>	2	1.5
<i>Burkholderia cepacea</i>	2	1.5
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	.7
<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	1	.7
<i>Bacillus sp</i>	1	.7
<i>Morganella morganii</i>	1	.7
<i>Hongo sp</i>	1	.7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	.7
<i>Salmonella sp</i>	1	.7
<i>Pseudomonas putida</i>	1	.7
Total	136	100.0

La neutropenia leve, moderada y severa se presentó en el 9.8% (12/122), 6.6% (8/122) y el 4.9% (6/122) en el grupo control, respectivamente, mientras que en el grupo de los casos la neutropenia leve, moderada y severa se presentó en el 7% (9/128), 12.5% (16/128) y 39.8% (51/128), respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$), para el desarrollo de IN.

De los 136 cultivos positivos, en el grupo de los casos los principales microorganismos aislados fueron en 50.7% ($n = 69$) *Staphylococcus coagulasa* negativa, 9.6% ($n = 13$); *Candida sp*, 7.4% ($n = 10$); *Pseudomonas aeruginosa* 7.4% ($n = 10$), y *Escherichia coli*, respectivamente (Cuadro III).

La mediana de la estancia hospitalaria en el grupo de los casos fue de 15 días con un mínimo de 7 y máximo de 81, mientras en el grupo control la mediana fue de 3 días con mínimo de 1 y máximo de 13, respectivamente. Para el análisis, la estancia hospitalaria fue dividida en igual o menor de 7 días y mayor de 7 días, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$).

La mortalidad fue de 3.7% (10/271), todos en el grupo de los casos; 6 de los pacientes murieron en la Unidad de Terapia Intensiva, 2 en el Servicio de Oncología, 1 en Urgencias y 1 en el Servicio de Medicina Interna; las causas de muerte fueron por choque séptico con falla multiorgánica.

ANÁLISIS UNIVARIADO

Se realizó análisis de las variables categóricas utilizando Ji cuadrada y las variables que resultaron significativas fueron: tipo de malignidad no sólida (Razón de Momios (RM) = 1.95, Intervalo de confianza (IC) 95% = 1.15-3.3), uso de antiácidos (RM 2.5, IC 95% = 1.55-4.2), neutropenia severa (RM = 2.3, IC 95% = 1.8-3) y días de hospitalización mayor a 7 días (RM 106, IC 95% = 43-262) (Cuadro IV).

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Las variables estadísticamente significativas con $p < 0.1$ en el análisis univariado se sometieron a análisis de regresión logística múltiple y fueron ajustadas por la edad y las que permanecieron significativas fueron: días de hospitalización ≥ 7 (Razón de Momios ajustada (Rma) = 215.4, IC 95% = 53.6 – 864), neutropenia severa (Rma = 2.49, IC95% = 1.62-3.83); se realizó la prueba de bondad de ajuste de

Hosmer y Lemeshow $p = 0.28$, con lo que se establece un ajuste adecuado del modelo final (Cuadro V).

DISCUSIÓN

La quimioterapia utilizada en los pacientes con diferentes patologías oncológicas condiciona una importante toxicidad hematológica que lleva al niño a desarrollar neutropenia cada vez más severa y prolongada, así como otros tipos de inmunosupresión, lo que condiciona en estos pacientes que sean más vulnerables a las infecciones nosocomiales.¹⁻³

La frecuencia de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos con alguna patología oncológica o hematológica es muy variable, con rangos entre 0.17% a 23.5%. Simon et al reportan una incidencia de infecciones nosocomiales de 1.08 por 100 días-paciente.⁴

Los pacientes con leucemia o linfomas difieren importantemente de aquéllos con tumoraciones sólidas, sobre todo en la predisposición a infecciones; esto se debe, principalmente, a que en leucemias o linfomas la médula ósea se afecta más y porque la quimioterapia que reciben estos pacientes es más agresiva con mayor depresión de la médula ósea, afectando la función inmune, comparado esto con los pacientes con tumoraciones sólidas que aunque reciben quimioterapia la mielosupresión es menor que los pacientes con leucemia o linfomas.⁶⁻¹⁰ Viscoli y colaboradores reportaron que el 84% de las infecciones detectadas entre los pacientes con leucemias fueron asociadas con neutropenia comparada sólo con el 47% de los pacientes con tumores sólidos y el 55% de los pacientes trasplantados de médula ósea.¹² En nuestro estudio, en el análisis univariado, los pacientes con malignidad no sólida, entre ellas leucemia y linfoma, se asoció independientemente con el desarrollo de infección nosocomial (Razón de Momios = 1.95, IC 95% 1.15-3.3), resultados similares encontramos al valorar la neutropenia y el tipo de malignidad en los pacientes con malignidad no sólida el 47% (80/170) presentaron neutropenia mientras que en las tumoraciones sólidas sólo se presentó el 27% (22/80) con diferencia estadísticamente significativa.

Los fármacos antiácidos se han relacionado como un factor de riesgo para infecciones nosocomiales tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunocomprometidos,¹²⁻¹⁴ encontramos que los pacientes expuestos a antiácidos presentaron un riesgo de 2.5 veces mayor de

Cuadro IV. Análisis univariado.

Variable	Casos ($n = 136$)	Controles ($n = 135$)	RM*	IC 95%**	p
Tipo de malignidad (no sólida)	103	83	1.95	1.15 - 3.3	0.011
Antiácidos (administración)	68	37	2.64	1.60 - 4.4	0.0001
Neutropenia severa < 500	51/128	6/122	2.3	1.8 - 3	0.0001
Días de hospitalización ≥ 7	15	3	106	43 - 262	0.0001

* Razón de momios ajustada

** Intervalo de confianza al 95%

Cuadro V. Análisis multivariado y modelo final.

Variable	RM a	IC 95%*	p
Neutropenia severa < 500	2.49	1.6-3.8	0.0001
Días de hospitalización ≥ 7	215	53-864	0.0001
Edad	0.782	0.68-0.88	0.0001

RMa. Razón de momios ajustada.

* Intervalo de confianza al 95%.

desarrollar una infección nosocomial que los que no estuvieron expuestos.

Dentro de las variables hematológicas, particularmente la neutropenia, ha sido ampliamente utilizada para identificar a los pacientes oncológicos con riesgo de septicemia y sobre todo el grado de neutropenia podría tener un impacto en la evolución de la misma infección.¹⁵

Regazzoni y colaboradores reportaron una relación directa de neutropenia y el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en 79 pacientes con cáncer.¹⁶ Viscoli y colaboradores reportaron una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad y con neutropenia (neutrófilos absolutos < 1,000 mm³) entre los niños con cáncer y

septicemia (15% contra 4% respectivamente, $p = 0.03$).¹¹

En nuestro estudio los pacientes con neutropenia severa presentaron un riesgo de 2 veces mayor de desarrollar una infección nosocomial y 8 de las 10 defunciones presentaban neutropenia severa (neutrófilos absolutos < 500 mm³).

El tiempo de estancia hospitalaria ha sido descrito como un factor determinante para el desarrollo de infecciones nosocomiales, hay una relación directa entre el tiempo de hospitalización y el riesgo de IN.^{8,10,16} Nuestro estudio demuestra que los pacientes que permanecieron más de 7 días hospitalizados dentro del grupo caso fue de 85.4% comparado con 7% del grupo control.

Concluimos que los factores de riesgo son similares a los estudios reportados; nuestro estudio tiene algunas limitaciones metodológicas principalmente la edad de los grupos no es homogénea aunque finalmente el ajuste fue adecuado, no fue pareado sobre todo por patología, lo que hubiera aumentado la eficiencia estadística, pero aun con estas deficiencias consideramos que nos es de gran ayuda para establecer protocolos de estudio con el objetivo de reducir la incidencia de IN y es de gran ayuda como base para estudios con un mejor diseño para establecer causalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reilly A. Infection in children with cancer-Old approaches and new. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 652-653
2. 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: 205-208.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573
4. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 592-596.
5. Centers for Disease Control Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am J Infect Control* 1998; 26: 522-533.
6. Tamburro. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: Factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S87-91.
7. Posfay BK, Zerr, Pittet D. Infection control in Pediatrics. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 19-31.
8. Haupt R, Romanengo M, Fears T et al. Incidence of septicemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: A 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2413-2419.
9. Smith TL, Pullen GT, Crouse V, Rosenberg J, Jarvis WR. Bloodstream infections in pediatric oncology outpatients: a new healthcare systems challenge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 239-43.
10. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial Infection in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 260-3.
11. Roland A, Andreas H. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 61-67.
12. Viscoli C, Castagnola E, Gianchino M et al. Bloodstream infections in children with cancer: A multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999; 35: 770-774.
13. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration. Current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004; 32: 2008-2013.
14. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28: 96-107.
15. Gala S. Criterios de riesgo de bacteremia en el paciente oncológico neutropénico febril. *Clinical & Translational Oncology* 2005; 7: 165-168.
16. Regazzoni CJ, Khoury M et al. Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 135-138.

Correspondencia:

Dr. Jesús Javier Martínez García

E-mail: jjmtz64@hotmail.com