



11237  
63  
26

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

"NEUTROPENIA Y CATETER CENTRAL COMO  
FACTOR PREDISPONENTE DE INFECCION EN EL  
PACIENTE PEDIATRICO CON CANCER"

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A :  
DRA. MARIA DOLGORES GARCIA VAZQUEZ

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**AUTOR DE TESIS**

DRA. MARIA DOLORES GARCIA VAZQUEZ

---

**ASESOR DE TESIS**

DR. REMIGIO VELIZ PINTOS  
JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA DEL  
HOSPITAL GENERAL "CENTRO MEDICO LA RAZA"

---

**JEFE DE ENSEÑANZA**

DR. DAVID ESTEVEZ ANCIRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA DE  
POSGRADO HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

---

**DIRECTOR MEDICO**

DR. LAZARO BENAVIDES VAZQUEZ  
PEDIATRA. MAESTRO EN SALUD PUBLICA

*Lazaro Benavides Vazquez*



## AGRADECIMIENTOS

- A mis PADRES, por haberme apoyado en mis decisiones, su confianza y por todo el cariño que siempre me han dado.

- A mis HERMANOS Y HERMANAS, pues gracias a ellos he logrado superar muchas metas y siempre me dieron una palabra de aliento.

- A mis MAESTROS, por su paciencia ante mi ignorancia, y por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias.

- Al NIÑO, porque un niño es la Verdad con la cara sucia, la Belleza con una cortada en el dedo, la Sabiduría con el chicle en el pelo y la esperanza del futuro con una rana en el bolsillo.

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODOS .....	3
RESULTADOS .....	6
DISCUSION .....	10
CONCLUSIONES .....	18
CUADROS .....	19
BIBLIOGRAFIA .....	26

## INTRODUCCION

En los últimos 30 años las infecciones intrahospitalarias han aumentado, con los avances en la tecnología y tratamiento médico<sup>1</sup>, y constituyen en la actualidad un riesgo elevado para casi todo tipo de pacientes, pero en particular para aquellos que por su edad, condiciones fisiológicas o estados patológicos, tienen disminuidos sus mecanismos de defensa<sup>2</sup>.

Tal es el caso de los niños con cáncer, en quienes son bien conocidas las relaciones entre el proceso neoplásico y los condicionantes de la infección. En la actualidad se consideran importantes las infecciones en los pacientes inmunocomprometidos, ya que pueden presentar alteraciones de los mecanismos de defensa incluyendo el sistema inmune celular, humoral y de barreras mecánicas, pero la alteración más común es a nivel de la fagocitosis y obedece generalmente a un problema cuantitativo que se manifiesta como granulocitopenia, la cual impide combatir los agentes patógenos que en general son microorganismos saprófitos del huésped<sup>1,2,3,4</sup>.

Se han observado múltiples factores que participan en la explicación de esta susceptibilidad. Sin embargo, la neutropenia, resultante por una parte de la enfermedad de base y por otra como consecuencia del tratamiento antineoplásico especialmente en niños, parece ser el factor aislado más importante del incremento de la susceptibilidad a las infecciones en el paciente con cáncer<sup>5</sup>.

En su mayor parte las infecciones adquiridas en el hospital son infecciones oportunistas; esto es, infecciones por organismos de patogenicidad ordinaria (incluso baja) en sujetos cuya capacidad para protegerse contra estos agentes se altera de alguna manera<sup>1</sup>.

Los progresos alcanzados a lo largo de los últimos años en el tratamiento de los niños con cáncer, en cuanto a la evolución de las diferentes técnicas terapéuticas (cirugía, radioterapia, quimioterapia), de diagnóstico (punciones venosas, aspiraciones o biopsias medulares, punciones lumbares), y la mejor aplicación de medidas de mantenimiento (ej. implantación de catéteres) han incrementado notablemente las expectativas de vida y las tasas de curación, así como la calidad de vida de los

pacientes oncológicos pediátricos, sin embargo, al mismo tiempo han permitido ver la multiplicidad de agentes que los pueden infectar<sup>1,6</sup>

Los catéteres a permanencia representan un avance en la terapia y el confort del enfermo oncológico. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones; entre las que se encuentran las de tipo vascular (fundamentalmente trombosis) y las de tipo infeccioso<sup>3,6</sup>.

Es por ello que debe extremarse el control del fenómeno infeccioso y ahondar en su conocimiento, pues en muchas ocasiones condiciona la evolución de la terapéutica antineoplásica<sup>6,7</sup>

En un esfuerzo por reducir la morbilidad y mortalidad debido a infecciones, se ha puesto considerable atención en definir los factores de riesgo que predisponen al paciente con cáncer a las infecciones. Es por ello que el objetivo de este trabajo es determinar la asociación de neutropenia y catéter central como factor predisponente de infección en el paciente pediátrico con cáncer.

## **MATERIAL Y METODOS**

Este es un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, bivariable, de causa-efecto y de relación, que incluyó a 74 pacientes que ingresaron al servicio de Hemato-Oncología, del Hospital Infantil Privado, durante el período comprendido entre Enero de 1990 y Diciembre de 1993, y que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad comprendida entre los 30 días de vida y los 18 años de edad
- Que reciban o no tratamiento antineoplásico durante su internamiento.
- Pacientes con neutropenia severa asociada o no.
- Pacientes a quienes se les haya tomado productos diversos para cultivos, y muestras de sangre para la biometría hemática.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

- Pacientes en cuyo caso no se hayan tomado productos para cultivos y biometría hemática.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- No existen.

En forma retrospectiva fueron revisados los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales las variables analizadas fueron: edad, sexo, tipo de neoplasia, infección agregada, neutropenia asociada, presencia de catéter central y tipo del mismo, resultados de bacteriología, biometría hemática completa, examen general de orina, exámenes de gabinete.

Todos los estudios fueron realizados en el laboratorio del Hospital Infantil Privado con los siguientes aparatos: Coulter Counter T-66 Max M para las biometrías hemáticas, microscopio Zeiss 1.25x' para observación de laminillas. Para los cultivos se utilizaron medio de agar sangre y agar tergitol para urocultivo; agar McConkey, agar Shigella (SS), agar xilosa, lisina, desoxicolato (XLD) para coprocultivos; medio de agar sangre, chocolate McConkey, sal y manitol, Nickerson para cultivo de líquido cefalorraquídeo; medio difásico de Ruiz-Castañeda para hemocultivo. Así mismo se utilizó medio agar sangre para cultivo de punta de catéter.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** Se compararon las diferentes características de los pacientes de todos los grupos mediante chi cuadrada, prueba exacta de Fischer y R de Pearson.  $P > 0.05$  fue considerada no significativa.

**DEFINICIONES.** Los episodios de fiebre se clasificaron como debidos a: 1) Infección clínicamente documentada, cuando existió compromiso clínico de un lugar anatómico primario pero no pudo aislarse el germen causal. 2) Infección microbiológicamente documentada, en la cual se incluyeron aquellos pacientes en los que se aisló un agente infeccioso bacteriano. 3) Fiebre de origen indeterminado (FOI), aquellos pacientes en los que no se documentó clínicamente ni microbiológicamente un proceso infeccioso.

Neutropenia o granulocitopenia- disminución de la cifra absoluta de granulocitos en la sangre periférica por debajo de  $500/\text{mm}^3$ .

La presencia de fiebre se definió como una temperatura oral  $\geq 38.5^\circ\text{C}$  o más de tres lecturas sucesivas de  $\geq 38^\circ\text{C}$  en un periodo de 24 horas.

El diagnóstico de bacteremia relacionada con catéter se realiza sobre las bases de: 1) un hemocultivo positivo del catéter pero un periférico negativo, 2) un cultivo positivo de ambos sitios y desarrollo de bacterias del cultivo de la línea central, o 3) un cultivo periférico positivo sin otro sitio de infección.

Colonización de catéter se definió como cualquier cultivo positivo del líquido dentro del catéter o cualquier episodio séptico clínicamente documentado en ausencia de un cultivo positivo.

Enfermedad infecciosa se definió como una serie de síntomas y signos en el huésped asociados con la presencia anormal de microorganismos en un sitio que normalmente se encuentra libre de los mismos.

## RESULTADOS

Durante este período se registraron 181 pacientes, de los cuales sólo 74 cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media de los pacientes fue de 6.9 años con una variación de 9 meses a 18 años. Se encontró un predominio del sexo masculino en un 62.1% (46 pacientes), del femenino fue un 37.8% (28 pacientes). Las leucemias y los linfomas fueron más frecuentes 47 (63.5%) que los tumores sólidos 27 (36.4%).

Se dividió a los pacientes en 3 grupos problema y uno de control:

- GRUPO I: Pacientes con neutropenia y catéter central.
- GRUPO II: Pacientes con neutropenia sin catéter central.
- GRUPO III: Pacientes sin neutropenia con catéter central.
- GRUPO IV: Pacientes sin neutropenia sin catéter central. (Control):

Cada grupo se subdividió a su vez en subgrupos:

- a. Pacientes con evidencia de infección.
- b. Pacientes sin evidencia de infección.

Todos los pacientes bajo tratamiento antineoplásico.

Del total de pacientes, 32 (43.2%) tenían catéter central, de los cuales 23 fueron de tipo Hickman (71.8%), 6 de Broviac (18.7%), 2 Certofix (6%), 1 Fort-A-cath (3%) y 1 Intracath (3%). Cuadro 1.

Se presentaron, entre los grupos Ia y IIa, un total de 56 episodios de fiebre y neutropenia. El promedio de duración de la neutropenia fue de 8.2 días con un rango de 2 a 18 días para el grupo Ia y para el grupo IIa, un promedio de 6.3 días con un rango de 3 a 16 días. Del grupo I, 7 pacientes tuvieron una cifra total de neutrófilos menor de  $100/\text{mm}^3$  (20.5%) y 5 unos neutrófilos totales mayores

de  $100/\text{mm}^3$ , pero menores de 500, (14.7%). Del grupo II, 13 pacientes con neutrófilos totales menores a  $100/\text{mm}^3$  (38.2%) y 9 con cifras mayores a los  $100/\text{mm}^3$  (26.4%). Cuadro 2

Del grupo I fueron un total de 12 pacientes (16.2%), 10 con evidencia de infección (13.5%), 2 sin evidencia de infección (2.7%). Del grupo II, 22 pacientes (29.7%), 18 con evidencia de infección (24.3%), 4 sin evidencia de infección (5.4%), ( $\chi^2=0.010$ ,  $P=0.60$  por prueba exacta de Fisher).  $P$  no significativa. En el grupo III fueron 20 pacientes (27%), 17 con evidencia de infección (22.9%), 3 sin evidencia de infección (4%), y en el grupo IV (control) 20 pacientes totales (27%), 18 con evidencia de infección (24.3%), 2 sin evidencia de infección (2.7%), ( $\chi^2=0.0000$ ,  $R$  de Pearson 1,  $P=1$  por prueba exacta de Fisher).  $P$  sin significancia estadística.

En este estudio se encontró, en el grupo Ia, que un 20% correspondió a FOI, 50% a infecciones microbiológicamente documentadas, 30% a infecciones clínicamente documentadas. Grupo IIa, 44.4% a FOI, 33.3% a infección clínicamente documentada, 22.2% infección microbiológicamente documentada. Grupo IIIa, 29.4% a FOI, 17.6% infección clínicamente documentada, 53% infección microbiológicamente documentada. Grupo IVa, 16.6% a FOI, 38.8% a infección clínicamente documentada, 44.4% infección microbiológicamente documentada. Cuadro 3.

Los sitios más frecuentes de infección fueron: Grupo Ia, tracto respiratorio (27%), tracto gastrointestinal (23%), sangre (11.5%), oído, nariz, garganta y senos paranasales (ONGSP) (19.2%). Grupo IIa, ONGSP (30%), tracto respiratorio (27.5%), tracto gastrointestinal (27.5%), sangre (7.5%). Grupo IIIa, tracto respiratorio (36.6%), tracto gastrointestinal (23.3%), ONGSP (16.6%), sangre (3.3%), tracto genitourinario (13.3%). Grupo IVa, tracto respiratorio (40%), piel y mucosas (20%), tracto gastrointestinal (12.5%), tracto genitourinario (12.5%), ONGSP (10%), sangre (2.5%), sistema nervioso central (2.5%). Cuadro 4.

Se obtuvieron un total de 171 cultivos diversos, de los cuales 37 (21.6%) fueron exudados faríngeos, 64 (37.4%) coprocultivos, 47 (27.4%) urocultivos, 7 (4%) cultivos de punta de catéter, 4 (2.3%) cultivos de líquido cefalorraquídeo, 4 (2.3%) cultivos de secreción de lesión, 1 (0.5%) cultivo

de biopsia de pulmón, 1 (0.5%) cultivo de biopsia de hígado, 1 (0.5%) cultivo de biopsia de esófago, 1 (0.5%) cultivo de biopsia de duodeno, 1 (0.5%) cultivo de biopsia de piel, 1 (0.5%) cultivo de líquido pleural, 1 (0.5%) cultivo de secreción ótica, 1 (0.5%) cultivo de secreción bronquial.

En el grupo la fueron 18 (28%) coprocultivos, 11 (17%) positivos; 10 (27%) exudados faríngeos, 8 (21.6%) positivos; 11 (23.4%) urocultivos, 1 (2%) positivo; 1 cultivo de biopsia de piel positivo; 2 (28.5%) cultivos de punta de catéter, 1 (14.2%) positivo; 2 (50%) cultivos de secreción de lesión, 1 (25%) positivo. Un cultivo de líquido cefalorraquídeo, de biopsia de hígado, líquido pleural y de secreción de lesión negativos.

Grupo IIa: 23 (36%) coprocultivos, 19 (29.6%) positivos; 20 (42.5%) urocultivos con 2 (4.2%) positivos; 10 (27%) exudados faríngeos, 5 (13.5%) positivos, 1 (25%) cultivo de secreción de lesión positivo; 2 (28.5%) cultivos de punta de catéter negativos.

Grupo IIIa: 8 (12.5%) coprocultivos, 6 (9.3%) positivos; 9 (19%) urocultivos, 1 (2%) positivo; 9 (24.3%) exudados faríngeos, 6 (16.2%) positivos, 3 (42.8%) cultivos de punta de catéter, los 3 positivos; 1 solo cultivo de biopsia de pulmón que fue positivo. Dos cultivos de líquido cefalorraquídeo, 1 cultivo de secreción ótica, biopsia de esófago, y biopsia de duodeno, negativos.

Grupo IVa: 15 (23.4%) coprocultivos, 11 (17%) positivos; 7 (15%) urocultivos, 1 (2%) positivo; 8 (21.6%) exudados faríngeos, 7 (19%) positivos; 1 (25%) cultivo de líquido cefalorraquídeo que fue positivo; 1 (25%) cultivo de secreción de lesión positivo. Un solo cultivo de secreción bronquial positivo. Cuadro 5.

Los microorganismos aislados en cada grupo y el porcentaje que representan de acuerdo a cada tipo de cultivo se muestran en el Cuadro 6, para los grupos Ia y IIa, y en el Cuadro 7 para los grupos IIIa y IVa.

En cuanto a hemocultivos fueron un total de 99 periféricos y 41 centrales. En el Grupo Ia fueron positivos 7 (17%) centrales y 9 (9%) periféricos. Grupo IIa, 2 (2%) periféricos. Grupo IIIa, 12 (29%) centrales positivos y 5 (5%) periféricos. Grupo IVa, 3 (3%) periféricos positivos. En este punto cabe

hacer notar que sólo se corroboraron 3 cuadros de sépsis en el grupo Ia, 3 en el grupo IIa, 1 en el grupo IIIa y 1 en el grupo IVa. Se consideró bacteremia 8 cuadros en el grupo Ia y 8 en el grupo IIIa.

Los microorganismos aislados en los hemocultivos por grupo fueron los siguientes:

Grupo Ia: hemocultivo periférico, *Escherichia coli* 15.7%, *Klebsiella* spp 5.2%, *Staphylococcus aureus* 5.2%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2%, *Xanthomonas maltophilia* 15.7%; hemocultivo central, *Escherichia coli* 21%, *Klebsiella* spp 5.2%, *Enterobacter aerogenes* 5.2%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2%, *Staphylococcus aureus* 5.2%.

Grupo IIa: hemocultivo periférico, *Staphylococcus epidermidis* 5.2%, *Pseudomonas aeruginosa* 5.2%.

Grupo IIIa: hemocultivo periférico, *Enterobacter aerogenes* 10.5%, *Staphylococcus aureus* 5.2%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2%, *Pseudomonas aeruginosa* 5.2%; hemocultivo central, *Alcaligenes faecalis* 10.5%, *Candida albicans* 5.2%, *Enterobacter aerogenes* 10.5%, *Staphylococcus epidermidis* 5.2%, *Acinetobacter haemolyticus* 5.2%, *Escherichia coli* 10.5%, *Klebsiella* spp 10.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 5.2%.

Grupo IVa: hemocultivo periférico, *Klebsiella* spp 5.2%, *Listeria monocytogenes* 5.2%, *Enterobacter aerogenes* 5.2%. Cuadro 9.

En el grupo Ia se obtuvieron hemocultivos positivos de un Intracath, 4 (18%) catéteres tipo Hickman; en el Grupo IIIa los cultivos positivos fueron de 7 (31.8%) catéteres tipo Hickman, 1 (16.6%) catéter de Broviac y 1 Port-A-cath.

## DISCUSION

La neutropenia es el principal factor de riesgo para las infecciones, siendo una consecuencia frecuente del tratamiento antineoplásico principalmente en los niños, en los cuales las neoplasias tienen un crecimiento muy rápido, necesitando una terapia intensa y constante<sup>5</sup>. La frecuencia de infecciones secundarias a granulocitopenia o fagocitopenia aumenta claramente cuando el recuento de fagocitos desciende por debajo de  $0.5 \times 10^9/L$ , y especialmente cuando se llega a cifras inferiores a  $0.2 \times 10^9/L$ . La probabilidad de que un paciente adquiera una infección está en estrecha relación con la intensidad y la duración de la granulocitopenia<sup>6,8,9</sup>. Además del número de granulocitos circulantes, en el riesgo y gravedad de la infección, influye la capacidad de la médula ósea para responder a la misma<sup>10,11</sup>. Sin embargo, a pesar de que múltiples reportes dentro de la literatura mundial, mencionan que los pacientes neutropénicos tienen mayor riesgo de infección, aún cuando tienen cuidados más acuciosos y son manejados con técnica de aislamiento, los resultados de nuestro estudio difieren totalmente, ya que encontramos porcentajes o incidencias casi similares tanto en los grupos con neutropenia como en los grupos sin neutropenia, con y sin catéter. Lo anterior hace evidente que se debe hacer mayor énfasis en el manejo estéril tanto de los pacientes como de los catéteres, y que se deben tomar mayores medidas de prevención.

En los pacientes con granulocitopenia las infecciones se presentan de forma brusca, son a menudo graves y en no pocas ocasiones la expresividad clínica se aleja de la que se acostumbra ver en los individuos con cifras normales de granulocitos. Así con frecuencia no se encuentra el foco infeccioso, mientras que otras veces, a pesar de la existencia de una clara focalidad infecciosa, no se llega a aislar el germen causal<sup>2,6,8</sup>. Si bien las infecciones son, con mucho, la causa más común de muerte en este tipo de pacientes, el patrón de supervivencia de estos enfermos se ha visto modificado de forma sustancial en los últimos años. A ello no sólo ha contribuido la disponibilidad de antibióticos más eficaces sino de manera muy especial la tendencia a un tratamiento antibiótico más

precoz, enérgico y mantenido hasta que la cifra de granulocitos supere los  $0.5 \times 10^9/L$ <sup>6</sup>. El esquema antibiótico preventivo utilizado en estos pacientes, es el adecuado a base de principalmente de amikacina, vancomicina, ceftazidime, ceftriaxona, cefotaxime y anfotericina B, puesto que la frecuencia de cultivos positivos en sangre es baja.

El tiempo medio de granulocitopenia en nuestro estudio fue de 8.2 días en el grupo I y en el grupo II fue de 6.3 días. Se encontró infección documentada en el 80% del grupo Ia, FOI en 20%; en el grupo IIa 55.5% y 44.4% , grupo IIIa 70.5% y 29.4%, y grupo IVa 83.3% y 16.6% respectivamente. En el trabajo de Jones y Rolston<sup>12</sup> la infección documentada ocurrió en el 58% de los episodios y 42% fueron considerados como FOI. Pizzo y Halhorn<sup>13</sup> obtuvieron el 33% y 67% respectivamente. Por su parte Petrili y Bianchi obtuvieron un 52% de FOI y 47.2% de infección documentada<sup>5</sup>. En otro trabajo Pizzo obtuvo un 56% de FOI<sup>14</sup>.

La neutropenia se conoce ampliamente como el factor aislado más importante asociado con un incremento en el riesgo de infección, aunque también juegan un papel otros factores. La presencia de un catéter venoso central a permanencia, ahora ampliamente usado en Oncología pediátrica, representa otro factor de riesgo con el porcentaje de complicaciones infecciosas reportado en varios estudios con un rango de 9 a 80%<sup>6,15</sup>.

El uso de catéteres centrales de goma de silicón ha simplificado el cuidado de muchos pacientes bajo tratamiento con quimioterapia intensiva para el cáncer, diálisis, antibióticos intravenosos, nutrición parenteral y productos sanguíneos<sup>9,15,16</sup>. Muchos tipos de catéteres venosos centrales a permanencia están disponibles, incluyendo sistemas de implantación total y catéteres externos de silastic del diseño de Broviac o Hickman (descrito por Broviac en 1973 y posteriormente modificado por Hickman)<sup>17,18</sup>.

Un gran número de autores han descrito las aplicaciones clínicas y complicaciones de estos catéteres, de las cuales las más importantes son las infecciones, aunque los problemas mecánicos y la oclusión del catéter también son frecuentes<sup>6,18</sup>.

La presencia de un catéter central a permanencia, provee una puerta de entrada para microorganismos, es otro factor de riesgo reconocido para infección aún en pacientes oncológicos no neutropénicos y en niños que tienen catéter central por indicaciones no oncológicas<sup>6,15</sup>. En un estudio reciente se reporta un incremento en la incidencia de bacteremias y fungemias relacionadas a catéter, en los últimos 6 años, del 7.7 al 28.8%<sup>19</sup>. Datos del Instituto Nacional del Cáncer muestran que el riesgo de bacteremia en pacientes oncológicos febriles no neutropénicos se ha incrementado hasta 40 veces por la presencia de un catéter a permanencia<sup>20</sup>. En el trabajo realizado por Kukuckova y Studena se reporta un incremento en la incidencia de bacteremia en pacientes con catéter 12 veces más alta en comparación a aquellos pacientes sin catéter (8.25 contra 0.76%)<sup>21</sup>.

En nuestro estudio en los pacientes febriles con catéter venoso central se encontró que tuvieron un riesgo significativo para infección bacteriana sistémica a pesar de su conteo de neutrófilos. El 58.8% de estos pacientes con un catéter a permanencia y un adecuado conteo absoluto de neutrófilos tuvieron bacteremia, contra un 70% de pacientes neutropénicos. Lo anterior nos demuestra que no hay relación entre la presencia de catéter y la evidencia de infección, por lo tanto, no es factor para que estos pacientes se infecten y, además, esto implica que el manejo dentro del hospital no es el adecuado porque se infectan por igual ambos grupos de pacientes.

Varios estudios han sugerido un incremento en el riesgo de sépsis en pacientes neutropénicos<sup>22,23</sup>, mientras otros estudios fundamentan porcentajes similares de infección del catéter tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos<sup>20</sup>.

Se ha sugerido que otros factores incrementan el riesgo de infección en pacientes con catéter central, incluyendo la corta edad del paciente, esto por tener un sistema inmunológico inmaduro<sup>1,22,23</sup>, y la larga duración del uso del catéter<sup>23</sup>. Aunque en este estudio algunos pacientes no neutropénicos eran más jóvenes que aquellos con neutropenia, la edad media de los pacientes en cada grupo fue similar. Así la juventud entonces no explica el incremento en la incidencia de bacteremia en

pacientes no neutropénicos. De igual forma, la duración del uso del catéter no difirió significativamente entre los dos grupos.

Las complicaciones infecciosas relacionadas a catéter de Hickman han sido clasificadas como infecciones en el sitio de salida, infecciones del túnel, y bacteremias relacionadas al catéter sin signos de inflamación; otra de las complicaciones más comunes en este tipo de catéter es la trombosis<sup>17</sup>. En este estudio la bacteremia asociada a infección del túnel o del sitio de salida fue similar en los niños neutropénicos y los no neutropénicos.

En cuanto a infección de acuerdo al tipo de catéter, se obtuvieron cultivos positivos en 4 (18%) catéteres tipo Hickman y un Intracath en el grupo Ia, en el grupo IIIa en 7 (31.8%) catéteres de Hickman, 1 (16.6%) de Broviac y un Port-A-cath. Lo anterior concuerda con lo reportado en diversos estudios, los cuales sugieren que la incidencia de bacteremia relacionada al catéter es baja en pacientes con implante subcutáneo que en aquellos con catéter de Hickman o Broviac<sup>16,24</sup>. Aunque este estudio no es concluyente porque el número de catéteres subcutáneos y externos es pequeño.

En un estudio realizado por Harns y Görtitz, en pacientes a quienes implantaron catéteres tipo Broviac, obtuvieron 29 bacteremias en el grupo con catéteres y 7 en el grupo control<sup>24</sup>. Por su parte Ingram, Weitzman y col. obtuvieron un 44% de catéteres externos infectados (tipo Roko) y 11% en los de implantación total (Port-A-cath)<sup>16</sup>.

En cuanto a los agentes etiológicos, en múltiples reportes se dice que los catéteres intravenosos son más colonizados por *Staphylococcus*. El *Staphylococcus aureus* fué inicialmente considerado la especie predominante en septicemia relacionada a catéter, y *Staphylococcus epidermidis* ha sido identificado recientemente como el mayor patógeno en estas infecciones<sup>25</sup>. Dugdale y Ramsey reportan en su estudio un 18% de bacteremias causadas por *Staphylococcus aureus* asociadas a catéter de Hickman, pero *Staphylococcus epidermidis* fué el patógeno más comúnmente asociado a bacteremias en este tipo de catéter, comprendiendo un 39% de reportes aislados<sup>17</sup>.

El advenimiento de la línea de accesos vasculares de Hickman-Broviac en los 1980's tiene una gran extensión, y es responsable de la reemergencia de organismos gram positivos como mayores patógenos en esta población de pacientes. Aunque reportes iniciales sugieren que el riesgo de infección con tales aparatos fue baja, estudios más recientes han sugerido un rango significativo de infección (5-60%). Más importante aún es que las infecciones por gram positivos relacionadas a catéter son más comúnmente documentadas que las infecciones por gram negativos, en estos pacientes<sup>20</sup>.

La mayoría de las bacteremias diagnosticadas, en diversos estudios, en los pacientes con catéter fueron causadas por organismos gram positivos y sólo pequeños porcentajes por organismos gram negativos<sup>18,24,27</sup>. Sólo en el trabajo de Wiernikowski y Elder-Thornley se observó que las infecciones se debieron principalmente a gram negativos (62%) como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter*, Gram positivos (38%) como *Staphylococcus aureus* coagulasa negativos, *Streptococcus viridans*<sup>28</sup>. En nuestro trabajo, entre los gérmenes aislados con mayor frecuencia en catéter se encontraron primordialmente *Klebsiella* spp, *Enterobacter aerogenes* y *Escherichia coli*, y con frecuencia semejante *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Xanthomonas maltophilia*, *Alcaligenes faecalis*, *Acinetobacter haemolyticus* y *Listeria monocytogenes*.

Estos hallazgos sugieren que la presencia de un catéter implantado, por ruptura de la barrera epidérmica, incrementa el riesgo de sépsis en todos los pacientes pero que la presencia adicional de neutropenia quizá altere el espectro de patógenos responsables de infección.

Los sitios primarios más frecuentemente comprometidos fueron, en el grupo Ia, tracto respiratorio (26.9%), tracto gastrointestinal (23%), sangre (11.5%), ONGSP (19.2%). Grupo IIa, ONGSP (30%), tracto respiratorio (27.5%), tracto gastrointestinal (27.5%), sangre (7.5%). Grupo IIIa, tracto respiratorio (36.6%), tracto gastrointestinal (23.3%), ONGSP (16.6%), sangre (3.3%), tracto génitourinario (13.3%). Grupo IVa, tracto respiratorio (40%), piel y mucosas (20%), tracto

gastrointestinal (12.5%), tracto genitourinario (12.5%), ONGSP (10%), sangre y sistema nervioso central (2.5%). Como se puede observar los sitios más comprometidos fueron tracto respiratorio bajo y alto y tracto gastrointestinal, la infección en sangre siempre se mantuvo en tercer y cuarto lugar de importancia con un 3-11% de casos siendo su incidencia aún menor en el grupo con neutropenia pero sin catéter y en el grupo control se tuvo un solo caso, lo que afirma que el catéter no es vía de entrada primordial de infección en estos pacientes, aunque diversos estudios señalan al catéter central como un importante factor en la producción de infección sistémica.

La literatura reporta una incidencia aproximada del 25% en el tracto respiratorio en los pacientes inmunocomprometidos, seguida por infecciones del tracto genitourinario y gastrointestinal en un 10%<sup>11-29</sup>. La EORTC en un trabajo reporta una incidencia del 27% en infección de vías respiratorias altas y bajas, y 10% de infecciones en piel y mucosas<sup>30</sup>. Jones y Rolston reportan septicemia y neumonía como las infecciones más comúnmente documentadas sumando un 57%<sup>12</sup>. Pizzo reporta también mayor incidencia de infección en sangre, piel y mucosas y tracto respiratorio<sup>13</sup>, lo mismo sucede con el trabajo de Rubin y Hathorn<sup>31</sup>.

Respecto a los agentes etiológicos, en hemocultivos tanto periféricos como centrales, los gérmenes gram negativos fueron los gérmenes principalmente aislados, en especial *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*, los principales gram positivos fueron *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*. Fue identificado como causa de infección un hongo- *Aspergillus sp.* comprometiendo los pulmones y piel de un paciente (aislado mediante biopsia), y en un hemocultivo central se aisló *Candida albicans*. Sin embargo, es bien conocido que la positividad de los hemocultivos para hongos, es muy baja y no debe sorprender el hecho de no documentar hongos en los hemocultivos<sup>5</sup>.

En general, la mayoría de los trabajos reporta, en cuanto a agentes infectantes, un predominio de gérmenes gram positivos destacando entre ellos *Staphylococcus aureus*.

Los estudios epidemiológicos durante las pasadas dos décadas han demostrado que las bacterias son los agentes etiológicos más comunes de infección aguda en pacientes inmunocomprometidos<sup>14</sup>.

Durante el inicio de los 1970's se encontró que el 86% de las infecciones que ocurren en estos pacientes son endógenas y el 47% son adquiridas<sup>23-29</sup>. La mayoría de los gérmenes aislados fueron aerobios gram negativos (con un predominio de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*), y cerca de la mitad de los organismos infectantes parecía ser adquirida en el hospital. El patrón de organismos infectantes han sufrido algunos cambios durante los 1980's. Aunque los bacilos gram negativos permanecen como causa importante de infección, los organismos gram positivos, especialmente *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, han venido siendo más frecuentes. Este incremento en infecciones debido a organismos gram positivos parece estar relacionado, en parte, a cambios en la práctica médica, especialmente el uso incrementado de catéteres intravenosos<sup>1,7,8,10,14,26,29</sup>. Un estudio más reciente muestra que a partir de los 1990s ha cambiado nuevamente la epidemiología de las bacteremias en estos pacientes, habiendo un incremento en la incidencia de bacteremias por organismos gramnegativos<sup>32</sup>.

El mayor agente no bacteriano son los hongos (particularmente *Candida*, *Aspergillus*, y el *Ficomiceto*), especialmente en pacientes quienes tienen fiebre persistente y neutropenia. Igualmente, los pacientes neutropénicos quienes han recibido antibióticos de amplio espectro por un antecedente de fiebre o infección bacteriana pueden desarrollar infecciones debido a virus (ej. *Herpes simple*, *Varicela-zoster*, *Citomegalovirus*, *Adenovirus*) o parásitos (*Pneumocistis carinii*, *Toxoplasma gondii*)<sup>10,14,26</sup>.

Griffith y Nathan obtuvieron en su trabajo un 22% de pacientes colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*, de las cuales 11% tuvieron infección significativa<sup>33</sup>. La EORTC reporta una incidencia de 41% de bacteremias por gram positivos y 59% por gram negativos<sup>32</sup>; esto concuerda con un gran número de trabajos reportados<sup>13,31,34</sup>. Kumar, Gera y col. aislaron diversas especies de *Candida*, entre ellas *albicans*, así como *Aspergillus* sp. Las infecciones por especies de *Candida* y *Aspergillus* no son poco comunes en pacientes con enfermedades malignas; *Candida* y *Aspergillus* son los agentes fúngicos más comunes causantes de infección en pacientes inmunocomprometidos<sup>35</sup>.

Nuevamente nuestros resultados difieren de los reportes de otros trabajos, pues los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Candida* spp como germen oportunista y con frecuencias altas la *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp en cultivos diversos; esto quizá debido al inadecuado manejo del paciente neutropénico al no tomar las adecuadas medidas de prevención, que en este tipo de pacientes son de vital importancia, ya que de ello depende la adecuada evolución del paciente, además de la utilización de antibióticos de amplio espectro y del propio tratamiento antineoplásico.

Finalmente en lo que respecta a defunciones en el grupo Ia tuvimos dos (20%) una de ellas asociada a sépsis y la otra debida a choque hipovolémico y hemorragia intracraneana. En el grupo Ila 4 defunciones (22.2%), de las cuales sólo una se debió a choque séptico, las otras 3 fueron secundanas al mismo proceso neoplásico y trombocitopenia severa. Como se puede observar, sólo hubo defunciones en los grupos con neutropenia, pues en los grupos no neutropénicos no encontramos registrada ninguna defunción, esto también corrobora la importancia de la neutropenia como factor de riesgo para la presencia de infección sistémica y, así mismo, la importancia de la gran depresión medular secundaria al mismo proceso neoplásico o al tratamiento antineoplásico utilizado en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a lo descrito anteriormente podemos establecer las siguientes conclusiones:

- 1.- El catéter central en este tipo de pacientes y en este servicio, no es factor determinante para adquirir infección intrahospitalaria, a pesar de ser pacientes inmunocomprometidos, y el manejo de los catéteres es el adecuado.
- 2.- No hubo relación entre colonización de catéter, cuadro clínico de sépsis y hemocultivo.
- 3.- No hubo diferencia entre los diferentes tipos de catéter en la aparición de infección.
- 4.- Sigue siendo determinante para la infección en estos pacientes la inmunodepresión.

CUADRO 1

PACIENTES CON Y SIN NEUTROPENIA Y TIPO DE CATETER CENTRAL

TIPO DE CATETER	CON NEUTROPENIA	SIN NEUTROPENIA	TOTAL
HICKMAN	6	14	22
INTRACATH	1	--	1
PORTH-A-CATH	--	1	1
BROVIAC	3	3	6
CERTOFIX	--	2	2
TOTAL			32

CUADRO 2

CARACTERISTICAS DE LA NEUTROPENIA EN GRUPOS Ia Y Iia

CARACTERISTICAS	GRUPO Ia	GRUPO Iia
Sujetos evaluados	10	18
Episodios de fiebre/Neutropenia	18	32
Duración de la neutropenia media en días	8.2	6.3
Variación	(2/18)	(3/16)
Neutrófilos totales		
< 100/mm <sup>3</sup>	5	10
> 100/mm <sup>3</sup>	5	8

CUADRO 3

PORCENTAJE DE INFECCION CLINICA Y MICROBIOLOGICAMENTE DOCUMENTADA Y FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO POR GRUPOS

CARACTERISTICAS	GRUPO Ia	GRUPO IIa	GRUPO IIIa	GRUPO IVa
Tipo de infección				
Infección documentada	80%	55.5%	70.5%	83.3%
Microbiológica/Clinica	50%/30%	22.2%/33.3%	53%/17.6%	44.4%/38.8%
FOI	20%	44.4%	29.4%	16.6%

FOI: Fiebre de origen indeterminado.

CUADRO 4

LOCALIZACIONES INFECCIOSAS POR GRUPOS

LOCALIZACION	GRUPO Ia	GRUPO IIa	GRUPO IIIa	GRUPO IVa
Sangre	3 (11.5%)	3 (7.5%)	1 (3.3%)	1 (2.5%)
ONGSP	5 (19.2%)	12 (30%)	5 (16.6%)	4 (10%)
Tracto respiratorio	7 (27%)	11 (27.5%)	11 (36.6%)	16 (40%)
Tracto gastrointestinal	6 (23%)	11 (27.5%)	7 (23.3%)	5 (12.5%)
Piel y mucosas	5 (19.2%)	----	1 (3.3%)	8 (20%)
Tracto genitourinario	----	2 (5%)	4 (13.3%)	5 (12.5%)
Pericarditis	----	1 (2.5%)	----	----
S.N.C.	----	----	1 (3.3%)	1 (2.5%)

ONGSP: oídos, nariz, garganta, senos paranasales.  
S.N.C.: sistema nervioso central.

CUADRO 5

CULTIVOS DIVERSOS TOTALES Y POSITIVOS POR GRUPOS

TIPO	No.	GRUPO Ia POSITIVOS	GRUPO IIa POSITIVOS	GRUPO IIIa POSITIVOS	GRUPO IVa POSITIVOS
Exudado faríngeo	37	8 (21.6%)	5 (13.5%)	6 (16.2%)	7 (19%)
Coprocultivo	64	11 (17%)	19 (29.6%)	6 (9.3%)	11 (17%)
Urocultivo	47	1 (2.1%)	2 (4.2%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
Secreción de lesión	4	1 (25%)	1 (25%)	---	1 (25%)
Punta de catéter	7	1 (14.2%)	---	3 (42.8%)	---
Biopsia de piel	1	1	---	---	---
Biopsia de hígado	1	---	---	---	---
Biopsia de pulmón	1	---	---	1	---
Biopsia de esófago	1	---	---	---	---
Biopsia de duodeno	1	---	---	---	---
Líquido cefalorraquídeo	4	---	---	---	1 (25%)
Líquido pleural	1	---	---	---	---
Secreción ótica	1	---	---	---	---
Secreción bronquial	1	---	---	---	1
TOTAL	171				

CUADRO 6

MICROORGANISMOS AISLADOS POR TIPO DE CULTIVO EN LOS GRUPOS Ia Y IIa

	GRUPO Ia	GRUPO IIa
TIPO DE CULTIVO	MICROORGANISMO	MICROORGANISMO
EXUDADO FARINGEO	Candida spp 3.8% Staphylococcus aureus 7.7% Streptococcus viridans 11.5% Branhamella catarrhalis 11.5%	Haemophilus influenzae 7.7% Staphylococcus aureus 3.8% Staphylococcus epidermidis 7.7% Streptococcus pneumoniae 3.8% Streptococcus viridans 11.5% Candida sp 3.8% Branhamella catarrhalis 11.5%
COPROCULTIVO	Escherichia coli 19% Candida sp 4.2% Klebsiella sp 2.1% Pseudomonas aeruginosa 4.2%	Escherichia coli 32% Klebsiella sp 2.1% Shigella flexnibri 2.1% Proteus mirabilis 6.3% Pseudomonas aeruginosa 6.3% Streptococcus faecalis 2.1%
UROCULTIVO	Candida sp 20%	Escherichia coli 20% Candida sp 20%
BIOPSIA DE PIEL	Aspergillus sp	---
SECRECION DE LESION	Escherichia coli 33.3%	Staphylococcus aureus 33.3%
PUNTA DE CATETER	Staphylococcus aureus 25%	---

CUADRO 7

MICROORGANISMOS AISLADOS POR TIPO DE CULTIVO EN LOS GRUPOS IIIa Y IVa

	GRUPO IIIa	GRUPO IVa
TIPO DE CULTIVO	MICROORGANISMO	MICROORGANISMO
EXUDADO FARINGEO	<i>Branhamella catarrhalis</i> 19.2% <i>Streptococcus pneumoniae</i> 3.8% <i>Staphylococcus epidermidis</i> 3.8% <i>Candida sp</i> 3.8% <i>Haemophilus influenzae</i> 3.8%	<i>Branhamella catarrhalis</i> 23% <i>Streptococcus viridans</i> 7.7% <i>Streptococcus pneumoniae</i> 3.8% <i>Candida sp</i> 3.8%
COPROCULTIVO	<i>Escherichia coli</i> 12.7% <i>Proteus mirabilis</i> 2.1% <i>Enterobacter aerogenes</i> 2.1%	<i>Escherichia coli</i> 23.4% <i>Citrobacter freundii</i> 4.2% <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2.1% <i>Proteus mirabilis</i> 2.1%
UROCULTIVO	<i>Proteus mirabilis</i> 20%	<i>Escherichia coli</i> 20%
PUNTA DE CATETER	<i>Candida sp</i> 25% <i>Enterobacter aerogenes</i> 50% <i>Klebsiella sp</i> 25%	----
BIOPSIA DE PULMON	<i>Aspergillus sp</i>	----
SECRECION DE LESION	----	<i>Staphylococcus aureus</i> 33.3%
SECRECION BRONQUIAL	----	<i>Escherichia coli</i>
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	----	<i>Listeria monocytogenes</i>

CUADRO 8

CORRELACION ENTRE HEMOCULTIVOS PERIFERICOS Y CENTRALES TOTALES Y POSITIVOS CON CUADRO CLINICO DE SEPSIS Y BACTEREMIA.

HEMOCULTIVO	GRUPO Ia	GRUPO IIa	GRUPO IIIa	GRUPO IVa	TOTAL
CENTRAL	21	---	20	---	41
POSITIVOS	7 (17%)	---	12 (29.2%)	---	---
PERIFERICO	27	34	23	15	99
POSITIVO	9 (9%)	2 (2%)	5 (5%)	3 (3%)	---
CUADRO CLINICO DE SEPSIS	3	3	1	1	---
BACTEREMIA	10	---	15	2	---
TOTAL					140

CUADRO 9

MICROORGANISMOS AISLADOS EN HEMOCULTIVOS PERIFERICOS Y CENTRALES POR GRUPO

AGENTE	GRUPO Ia		GRUPO Iia		GRUPO Iia		GRUPO IVa	
	P	C	P	C	P	C	P	C
Escherichia coli	15.7%	21%	---	---	---	10.5%	---	---
Klebsiella sp	5.2%	5.2%	---	---	---	10.5%	5.2%	---
Staphylococcus aureus	5.2%	5.2%	---	---	5.2%	---	---	---
Staphylococcus epidermidis	5.2%	5.2%	5.2%	---	5.2%	5.2%	---	---
Xanthomonas maltophilia	15.7%	---	---	---	---	---	---	---
Enterobacter aerogenes	---	5.2%	---	---	10.5%	10.5%	5.2%	---
Pseudomonas aeruginosa	---	---	5.2%	---	5.2%	5.2%	---	---
Alcaligenes faecalis	---	---	---	---	---	10.5%	---	---
Candida albicans	---	---	---	---	---	5.2%	---	---
Acinetobacter haemolyticus	---	---	---	---	---	5.2%	---	---
Listeria monocytogenes	---	---	---	---	---	---	5.2%	---

P: Hemocultivo periférico.

C: Hemocultivo central.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gardner P, Causey WA, Tipple MA, Beam MO : Infecciones nosocomiales. Control de las infecciones en el hospital pediátrico. En Feigin RD, Chery JD (eds.): Enfermedades infecciosas en pediatría. 2ª ed. México: Interamericana, McGraw Hill, 1992: pp 960-89, 2033-67.
2. Gutiérrez G.: Infecciones intrahospitalarias. En Kumate J. (ed.): Manual de Infectología. Undécima edición. México: Francisco Méndez Cervantes, 1987:pp 493-98
3. Carbajal L.: Enfermedades infecciosas de niños inmunodeprimidos. En González N. (ed.): El paciente pediátrico infectado. 2ª ed. México: Trillas, 1990: pp 319-24.
4. Santos JI. Tratamiento empírico de fiebre y neutropenia: racionalización de los esquemas antimicrobianos en el paciente con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989;46(12):759-60.
5. Petrilli AS, Bianchi A, Melaragno R y col. Evaluación de dos esquemas antimicrobianos en episodios de fiebre y granulocitopenia en niños con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989;46(12):761-66.
6. Sánchez J, Prats J.: La infección en el paciente oncológico pediátrico. En Sierra S. (ed.): Oncología pediátrica. Barcelona: Interamericana-McGraw Hill, 1992:pp 193-208.
7. Pinkel D.: Infectious complications-Infections in the immunocompromised patient. In Gottlieb RA, Pinkel D. (ed.): Handbook of pediatric oncology. Boston: Little, Brown and company, 1991:pp 143-158.
8. Rozman C.: Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en los pacientes con granulocitopenia intensa. En Rozman C, Blade J, Gatell JM. (ed.): Infecciones en el paciente inmunodeprimido. Barcelona: Doyma, 1988:pp 69-81.
9. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D y col. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996;77(4):791-8.

10. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A y col. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991;119(5):679-92.
11. Hathorn JW, Pizzo PA.: Infectious complications in the pediatric cancer patient. In Pizzo PA, Poplack D. (ed.): *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989:pp 837-67.
12. Jones PG, Rolston K, Fainstein V y col. Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 1986;81:243-48.
13. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J y col. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-58.
14. Pizzo PA. After empiric therapy: what to do until the granulocyte come back. *Rev Infect Dis* 1987;9(1):214-19.
15. Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL y col. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:506-10.
16. Cogliati AA, Dell'Utri D, Picardi A y col. Central venous catheterization in pediatric patients affected by hematological malignancies. *Haematologica* 1995;80(5):448-50.
17. Dugdale DC, Ramsey PG. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990;89:137-41.
18. Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML y col. Complications of indwelling venous acces lines in the pediatric hematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):130-36
19. Inove Y, Kohno S, Fujii T y col. Clinical evaluation of catheter-related fungemia and bacteremia. *Intern Med* 1995;34(6):485-90.

20. Hiemenz J, Skelton J, Pizzo PA. Perspective on the management of catheter-related infections in cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:6-11.
21. Kukuckova E, Studena M, Trupl J y col. Bacteremia and fungemia in cancer patients with venous catheters. *Neoplasma* 1995;42(1):35-8.
22. Wurzel CL, Halom K, Feldman JG y col. Infection rates of Broviac-Hickman catheters and implantable venous devices. *Am J Dis Child* 1988;142:536-40.
23. Johnson PR, Decker MD, Edwards M y col. Frequency of Broviac catheter infections in pediatric oncology patients. *J Infect Dis* 1986;154:570-8.
24. Harms D, Görtitz I, Lambrecht W y col. Infectious risks of Broviac catheters in children with neoplastic diseases: a matched pairs analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1014-18.
25. Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A y col. Host factors selectively increase staphylococcal adherence on inserted catheters: a role for fibronectin and fibrinogen or fibrin. *J Infect Dis* 1989;160(5):865-75.
26. Rubin RH. Empiric antibacterial therapy in granulocytopenia induced by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med* 1988;108(1):134-36.
27. Dawson S, Pai MK, Smith S y col. Right atrial catheters in children with cancer: a decade of experience in the use of tunneled, exteriorized devices at a single institution. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):126-29.
28. Wiernikowski JT, Thornley DE, Dawson S y col. Bacterial colonization of tunneled right atrial catheters in pediatric oncology: a comparison of sterile saline and bacteriostatic saline flush solutions. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(2):137-40.
29. Merrit WT. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit. In Rogers MC (ed.): *Textbook of pediatric intensive care*. Second edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992:pp 976-1008.
30. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1990;26(5):569-74.



31. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D y col. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988;108:30-35.
32. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR y col. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:140-3
33. Griffith SJ, Nathan C, Selander RK y col. The epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in oncology patients in a general hospital. *J Infect Dis* 1989;160(6):1030-36.
34. Shenep JL, Hughes W, Roberson PK y col. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1053-8.
35. Kömar A, Gera R, Kulkarni R. Polyfungal systemic infections in the pediatric oncology patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(3):331-35.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA