

Infecciones Intrahospitalarias en Pacientes con Leucemia Aguda del Servicio de Hematología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera

Roy Allen, 1 Melissa Baca, 1 Andrea Corvos, 1 Frank Franco, 1 Mirna Stranieri, 2 Zoila Figueroa, 3 Ivana Silva 4

1 Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

2 Departamento de Salud Pública. Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. (FCS,UC).

3 Departamento de Microbiología. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud.

4 Bioestadística e Investigación. Departamento de Salud Pública.

Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social. (FCS, UC). Valencia. Venezuela

Resumen El control de las infecciones intrahospitalarias (IIH) es un reto para los trabajadores de la salud por la morbi-mortalidad, en aumento que estas ocasionan en los pacientes con leucemia aguda (LA), patología inmunosupresora que los convierte en blancos fáciles para adquirir una infección nosocomial (IN). **Objetivo:** caracterizar las IIH en pacientes con LA, en el Servicio de Hematología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, periodo 2004-2009. **Pacientes y Métodos:** estudio descriptivo de serie de casos, transversal y retrospectivo, en una muestra conformada por 56 historias clínicas de pacientes con LA e IIH. Los datos se recolectaron en una ficha de investigación clínico-epidemiológica y se empleó la estadística descriptiva. **Resultados:** predominó el sexo masculino (68,2%) y los escolares con leucemia linfocítica aguda (LLA), 13,6% y leucemia mielocítica aguda (LMA) 10,6%. El sistema mayormente afectado fue de partes blandas con 45,45% para LLA y 41,82% para LMA. Los procedimientos invasivos y la rotación de antibióticos fueron los factores de mayor riesgo en 31,67% de los pacientes. La IIH fue más frecuentes en pacientes hospitalizados durante 31-60 días (46,03%). Los microorganismos aislados más comunes fueron *Candida albicans* 38,46%, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* 9,62%. **Conclusión:** el sexo masculino y los pacientes menores de cinco años son los más vulnerables para sufrir IIH, la complicación predominó en partes blandas y el agente causal mayormente aislado fue la *Candida albicans*. Se asocian, como elementos de riesgo para adquirir una IN, los procedimientos invasivos, la rotación de antibióticos y la prolongada estancia hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: Infección Intrahospitalaria, Leucemia, Microorganismo infectante.

Abstract

NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA IN THE HEMATOLOGY DEPARTMENT OF THE DR. ENRIQUE TEJERA HOSPITAL

Control of Nosocomial Infections (NI) is a challenge for health workers because of the increased morbidity and mortality observed in patients with acute leukemia (AL), an immunosuppressive disease that makes them easy targets for acquiring a NI. **Objective:** to characterize NI in patients with AL in the Service of Hematology, Hospital Dr. Enrique Tejera, during years 2004-2009. **Patients and Methods:** this is a descriptive, cross-sectional, case series, retrospective study, including 56 patients with AL and NI. Data was collected in a clinical research form for descriptive statistics. **Results:** male patients (68.2%) were most frequent. School children with acute lymphoid leukemia (ALL) represented 13.6% and acute myeloid leukemia (AML) 10.6% of them. Soft tissues were most affected, 45.45% in ALL and 41.82% for AML. Invasive procedures and antibiotics rotation were the major risk factors (31.67%) for NI. NI was more frequent in patients hospitalized during 31-60 days (46.03%). Most common isolated microorganisms were *Candida albicans* (38.46%), *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* (9.62%). **Conclusion:** male gender and children younger than 5 years old were the most vulnerable to suffer NI. Soft tissue infection was more frequent and the most frequent causative isolated agent, *Candida albicans*. Associated risk factors for NI were invasive procedures, antibiotics rotation and prolonged hospital staying.

KEY WORDS: Nosocomial infections, Leukemia, Infective microorganism.

Introducción

Las infecciones han sido una de las principales causas de mortalidad en la humanidad, pero fue en el siglo XIX que las infecciones intrahospitalarias (IIH) o nosocomiales se volvieron un problema de salud pública. Se definen como procesos infecciosos que no se encontraban presentes ni en incubación en el momento de la admisión

(48-72 horas posingreso), o que aparecieron 2-3 días posegreso del paciente.¹ El National Nosocomial Infection Surveillance, que estudia las infecciones nosocomiales en los hospitales de Estados Unidos, encontró una prevalencia de más del 5% en los hospitales donde estaban internados pacientes con enfermedades agudas, con dos millones de infecciones/año y una duplicación de la mortalidad con cifras de 20.000 muertes al año relacionadas con IN.² En América latina, particularmente en Argentina, se ha encontrado 8% de probabilidad de adquirir una IIH, las tasas de infección hospitalaria en ese país son cuatro veces más altas que en Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Canadá y Alemania.³ Venezuela, tampoco escapa de esta situación, ya que los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Prevalencia de IIH realizada el 05 octubre de 2005 en hospitales tipo IV, revelaron gran variabilidad entre las tasas: entre cero y 14,98%.⁴ Es importante resaltar, que los pacientes hospitalizados o el personal de salud que labora en los nosocomios, son individuos que poseen alto riesgo de adquirir una infección; sin embargo, no todos los allí hospitalizados o profesionales de la salud la adquieren, pues, para contraerla son necesarios factores ambientales, del agente patógeno, así como individuales, abarcando esto último, enfermedades inmunosupresoras como la leucemia aguda (LA).⁵ La LA es una enfermedad caracterizada por la proliferación neoplásica incontrolable de células inmaduras linfoides (leucemia linfocítica aguda) o mieloides (leucemia mieloide aguda), incapaces de cumplir con funciones inmunológicas primordiales en el individuo como la protección contra las infecciones, convirtiéndose estos pacientes en blancos fáciles para la colonización por microorganismos encontrados en el nosocomio.⁴ Con relación a lo dicho anteriormente, múltiples investigaciones coinciden en que es necesario para los pacientes con LA el uso de áreas de aislamiento, y el mantenimiento de medidas efectivas de saneamiento ambiental y control epidemiológico permanente, con la finalidad de lograr el mínimo riesgo de infección. Sin embargo, la realidad de los hospitales actualmente, en cuanto a infraestructura y capacidad determina la alta frecuencia de infecciones en esta población específica, presentando una tasa de mortalidad de 2-3 por 100.000 habitantes por año y sobrevivida a nivel mundial entre 70 y 80%; en Venezuela esta tasa es de 40%.⁶ Estudios realizados en Colombia y Venezuela evidencian que el sexo femenino y los grupos de edad extrema han sido los más vulnerables.^{7,9} Entre los factores de riesgo se encontró relación entre los métodos diagnósticos terapéuticos invasivos y la aparición de IN, representadas principalmente por infecciones respiratorias bajas y neutropenia febril.^{8,10} Mediante la realización de distintos cultivos, otros estudios determinaron que los patógenos aislados más comunes fueron el *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Klebsiella pneumoniae*,

Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli* y el hongo *Candida no albicans*.^{9,11} Por lo antes expuesto, se plantearon las siguientes interrogantes: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados que predisponen a la adquisición de una IIH en los pacientes con LA que ingresan al Servicio de Hematología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET)? ¿Cuál es la prevalencia de las IIH según edad y sexo que mayormente afecta a los pacientes que padecen dicha patología? ¿Influye el tiempo de hospitalización de los pacientes con LA con el riesgo de adquirir una infección durante la estancia hospitalaria? ¿Cuál es el sistema u órgano mayormente afectado por una IIH? ¿Cuál o cuáles microorganismos son los que principalmente están involucrados en tales infecciones? Según las estadísticas analizadas, en la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera hasta el momento no se han realizado estudios clínicos o epidemiológicos que describan la prevalencia de las IIH en los pacientes con LA, datos que son de suma importancia conocer, para planificar estrategias y medidas preventivas que permitirán controlar efectivamente estas infecciones, mejorar la evolución clínica de los pacientes hospitalizados portadores de LA y su consiguiente estadía en el centro de salud. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue caracterizar las IIH en pacientes con LA, en el Servicio de Hematología de la CHET, durante los años 2004-2009. Se estratificaron los pacientes con LA según edad, sexo y tipo de leucemia que presentaban; se identificaron los factores de riesgo asociados con la adquisición de IN, la prevalencia de tales infecciones en dichos pacientes, el tiempo de hospitalización y el riesgo de adquirir una IIH; agrupando el tipo de IN según su localización por sistemas afectados, e identificando los microorganismos causantes.

Pacientes y Métodos

Esta es una investigación de tipo descriptiva, transversal y retrospectiva de una serie de casos. La información se obtuvo de historias clínicas. Fueron incluidos 56 pacientes con leucemia aguda que presentaron infección intrahospitalaria, internados en el Servicio de Hematología de la CHET durante el período 2004 - 2009. **Criterios de inclusión** Pacientes hospitalizados con diagnóstico de leucemia aguda entre el período 2004 - 2009 y diagnóstico de infección intrahospitalaria, con clínica, comprobada o no por hemocultivo. La recolección de datos de las historias clínicas se hizo mediante ficha de Investigación Clínico-Epidemiológica. **Estadística** La información se representa en tablas y criterios de estadística descriptiva.

Resultados

Las IIH han ido aumentando su incidencia y prevalencia a través de los años. En la investigación realizada, la prevalencia de LA según el sexo fue mayor en el género masculino (68,2%) sobre el femenino. Tomando en cuenta el tipo de leucemia se evidenció que la LLA tuvo una frecuencia en el sexo masculino de 36,4% y en el femenino de 15,2%, mientras que la LMA tuvo una prevalencia de 27,3% en el sexo masculino y 15,2% en el femenino. Respecto de la leucemia indiferenciada (LIA) se obtuvo 4,5% y 1,5% respectivamente (Tabla 1).

Por otra parte, según los tipos de LA agrupadas por grupo etáreo, la prevalencia fue mayor para la LLA, con más de 51,5%, con alto predominio del grupo pediátrico (lactantes 9,1%, preescolares 7,6% y escolares 13,6%). Para la LMA, se vio mayormente afectado el grupo etáreo de los escolares y adultos medios con 10,6% y 12,1% respectivamente. Referente a LIA, predominó el grupo pre-escolar con 3%. La media aritmética de la muestra fue $17,67 \pm 2,18$ años (Tabla 2). El sistema más afectado por los microorganismos incluyó la piel y sus anexos, en 25 pacientes con LLA: 23 con LMA, y 5 con LIA, seguido de la infección en vías aéreas superiores e inferiores. Es importante destacar la manifestación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis) en 5 pacientes con LLA, ocasionado por la multiplicación incontrolada de bacterias; una infección grave y potencialmente mortal. Este hallazgo se reiteró en 3 pacientes con LMA y en 2 con LIA (Tabla 3). En los 56 pacientes infectados intrahospitalariamente se practicaron 38 intervenciones médicas invasivas, con fines diagnósticos o terapéuticos, que incluían irrupción de partes blandas como aspirado de médula ósea, catéteres instalados en vía central, etc. De igual manera, se evidenció la alternancia de antimicrobianos en el mismo número de pacientes. Le siguió en frecuencia como factor de riesgo, el tratamiento con esteroides, hallazgo que se manifestó en 28 pacientes hospitalizados diagnosticados con leucemia aguda e infectados intrahospitalariamente. (Tabla 4). De los microorganismos que se aislaron en los hemocultivos, la infección por *Candida albicans* fue la de mayor frecuencia, con 38%. Seguidamente, prevalecieron las infecciones por las bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*; que representaron el 50% de los agentes causales de infección. Finalmente, la menor frecuencia observada correspondió a patógenos de tipo viral, de los cuales se aislaron el virus de la parotiditis en 3 pacientes que estuvieron hospitalizados por más de 15 días (Tabla 5).

Discusión

En relación con el género afectado, hubo mayor asociación de las IIH con el sexo masculino (LLA: 35,7%, LMA: 26,7%); resultados que no coinciden con lo publicado por Valery F. y colaboradores,⁹ quienes encontraron que en el sexo femenino fue predominante la IIH con 54,95%. Por otra parte, Cuervo S y Cortés J, en el año 2003⁷ hallaron que las IIH predominaron en grupos extremos de la vida, evidenciándose en el grupo 0 a 4 años 4,1% y entre adultos de 65-88 años 33,33%; hallazgos que no concuerdan con lo obtenido en esta investigación, debido a que la prevalencia en pacientes mayores de 65 años fue ínfima (0%). Sin embargo, se encontró similitud respecto a los pacientes pediátricos de 0 a 4 años, en quienes hubo prevalencia de 12,5%, tanto para la LLA como para la LMA. En el grupo pediátrico, es importante destacar que la separación de los padres, la inclusión en un medio extraño, las diversas intervenciones, el ambiente pobre en estímulos, alteran su estado psico-emocional, influyendo directamente en la evolución clínica de la enfermedad, aumentando el riesgo de adquirir otras complicaciones a las que está expuesto por su permanencia en el nosocomio.¹⁴ Referente a los adultos, se potencia la comorbilidad de base produciéndose alteraciones físicas que pudiesen limitar las actividades y funciones corporales. Además, existe separación de su medio familiar, aislamiento social y paralización de la actividad profesional, pudiéndose convertir entonces la permanencia en el instituto en un factor estresante psico-social.¹⁻⁵ Mientras, Rojas C Ziruma en 2006,⁸ concluyó que las IIH más frecuentes en la LLA fueron aquellas que afectaron las vías respiratorias bajas 33,33%. Tal estudio se contrapone a lo encontrado en el Servicio de Hematología de la CHET, debido a que para las LLA, LMA y LIA predominó la infección de partes blandas con 45,45%, 41,82% y 62,5% respectivamente; ante lo cual se infiere que este hecho podría ser por la subestimación que hace el equipo de salud del Servicio de Hematología de la CHET de la importancia del cumplimiento y aplicación de las normas de asepsia y antisepsia. Tomando en cuenta los factores de riesgo asociados a las IIH en pacientes con LA, se demostró que los procedimientos invasivos junto a la rotación de antibióticos, 31,67% cada uno, fueron los factores de riesgo para adquirir una IIH y presentar complicaciones, hecho que se asemeja a lo publicado por Valera A y colaboradores en 2006-2007,¹⁰ quienes concluyeron que 68% de su muestra de estudio presentaba el uso de catéteres como procedimiento terapéutico invasivo. Ante esta situación, cabe mencionar que métodos como: introducción de catéteres de vía central, aspirado de médula ósea, punción lumbar, venoclisis, uso de sondas, entre otros, que se efectúan en los pacientes con LA bien sea

para diagnóstico o tratamiento, pudieran aumentar el riesgo de adquirir una IIH, debido a que estos procedimientos sirven como puerta de entrada a múltiples microorganismos patógenos. Al mismo tiempo, la rotación de la antibioticoterapia ha ocasionado un aumento de la estancia hospitalaria, así como también de las complicaciones, debido a la variedad de fármacos utilizados, ya que estos producen reacciones adversas o interacciones farmacológicas que agravan el cuadro de los pacientes que adquirieron una IIH. Se suma a ello la resistencia aumentada de los microorganismos a los antibióticos, convirtiéndose en una carga económica para la institución, bien sea por aumento de la permanencia del paciente en la institución, o porque debe abastecerse de antibióticos más novedosos (segunda línea), para los cuales la sensibilidad de los microorganismos es mayor, pero son más costosos.

Por lo anteriormente expuesto, el médico debe emplear los antibióticos racionalmente, prescribiéndolos cuando evidencie infección y administrándolos solos o combinados adecuadamente, en dosis apropiadas y por las vías y lapsos correctos.¹³ Se ha establecido que se iniciará antibioticoterapia (tratamiento empírico) cuando se sospeche infección, y se debe tener un diagnóstico presuntivo acerca de cuáles son los microorganismos causantes de la infección más común en la localidad; además, se debe obtener una muestra de cualquier secreción corporal para realizar análisis microbiológico y antibiograma, y posteriormente tratar al paciente adecuadamente según los resultados obtenidos.¹³ Respecto de los microorganismos aislados en la muestra de estudio, se evidenció que predominaron los hongos (*Candida albicans*: 33,33%), seguido por bacterias (*Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* con 10,4%, *Mycoplasma pneumoniae* y *Enterococcus faecalis* con 8,33%, y *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* con 6,25%), luego los virus (Parotiditis 6,25%); resultados que no concuerdan con los hallazgos de Minghetti P y colaboradores,¹¹ quienes evidenciaron que los gérmenes predominantes fueron las bacterias, específicamente las Gram (-) (*Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter*: 50% entre ambas); luego las Gram (+) como el *Staphylococcus coagulasa* negativo con 20,33% y finalmente los hongos (*Candida no albicans*). Se conoce de la presencia de *Candida albicans* como comensal en boca e intestino y de allí su facilidad para generar recidivas. Este hongo se convierte en patógeno oportunista por la condición de inmunosuprimido que presentan los pacientes que padecen LA. Es relevante destacar que si bien los hongos no presentan resistencia a los antifúngicos, como la resistencia que presentan las bacterias a los antibacterianos el tratamiento de la infección por hongos es muy complejo, debido a que además de formar parte de la flora normal del humano, presentan ciertas particularidades como la capacidad de formar esporas y su resistencia a diversos ambientes, lo

cual los hace más difíciles de erradicar; se convierte así la terapia antifúngica en un tratamiento sumamente prolongado, trayendo como consecuencia el aumento de la estancia hospitalaria, la alteración de la flora normal del organismo y el aumento de la morbi-mortalidad. ¹⁶

Conclusiones

El sexo masculino y los menores de cinco años son los grupos más vulnerables para sufrir una IIH, predominantemente en partes blandas. Se asocian como elementos de riesgo para adquirir una IIH, los procedimientos invasivos y la rotación de antibióticos, así como estancias hospitalarias prolongadas. Los agentes causales aislados con mayor frecuencia fueron la *Candida albicans* (hongo), *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (bacterias), y el virus de la parotiditis.

Tabla 1

TIPO DE LEUCEMIA Y SEXO DE LOS PACIENTES									
Sexo	LLA		LMA		Indiferenciada		Total		
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%	
Femenino	10	15,2	10	15,2	1	1,5	21	31,8	
Masculino	24	36,4	18	27,3	3	4,5	45	68,2	
Total	34	51,5	28	42,4	4	6,1	66	100	

Tabla 2

TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA AGRUPADAS POR EDAD								
Grupo Etéreo	LLA		LMA		Indiferenciada		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Lactante	6	9,1	4	6,1	1	1,5	11	16,7
Pre-escolar	5	7,6	4	6,4	2	3	11	16,7
Escolar	9	13,6	7	10,6	0	0	16	24,2
Adolescente	5	7,6	2	3	0	0	7	10,6
Adulto Joven	4	6,1	2	3	1	1,5	7	10,6
Adulto Medio	5	7,6	8	12,1	1		13	19,7
Adulto Mayor	0	0	1	1,5	0	0	1	1,5
Total	34	51,5	28	42,4	3	6	66	100

LLA= leucemia linfocítica aguda. LMA= leucemia mieloide aguda.

Tabla 3

INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA ASOCIADA AL TIPO DE LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS								
Tipo de infección	LLA		LMA		Indiferenciada		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	
Partes blandas	25	45,45	23	41,82	5	62,5	53	
Vías respiratorias baja - alta	18	32,73	21	38,18	1	12,5	40	
Septicemia	5	9,1	3	5,45	2	25	10	
Vías Urinarias	4	7,27	6	10,91	-	-	10	
Tracto gastro-intestinal	3	5,45	2	3,63	-	-	5	

LLA= leucemia linfocítica aguda. LMA= leucemia mieloide aguda. Fr= frecuencia (n).

Tabla 4

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES NOSOCOMIALES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA		
Factores de Riesgo	Infecciones Intrahospitalarias	
	Fr	%
Procedimientos Invasivos	38	31,67
Rotación de Antibioticoterapia	38	31,67
Corticoterapia	28	23,33
Comorbilidad	16	13,33

Tabla 5

MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA E INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA		
Microorganismos Aislados en las Infecciones Intrahospitalarias		
	n	%
<i>Candida albicans</i>	20	38,46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	9,62
<i>Escherichia coli</i>	5	9,62
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	7,69
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	7,69
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	5,77
Parotiditis	3	5,77
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	5,77
<i>Pneumocistis jirovecii</i>	2	3,85
<i>Aspergillus</i>	1	1,92
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1,92
<i>Chlamydia</i>	1	1,92

Referencias

1. Ajenjo Henríquez M. Infecciones Intrahospitalarias: Conceptos actuales de prevención y control. Revista Chilena de Urología 2006;79:287-293.
2. Ibáñez Martí C. Infecciones nosocomiales (intrahospitalarias), diseño de un programa de control de infecciones. Documento [en línea] 31 de enero de 2009 [fecha de acceso 9 de abril de 2009]; URL disponible en www.weblogs.madrimasd.org/salud_publica/archive/2009/01/31/112055.aspx

3. Román V. Las infecciones afectan al 8% de los pacientes. INICC [en línea] 12 de junio 2008 [fecha de acceso 16 de abril de 2009]; URL disponible en www.inicc.org/english/ppp_detalle.php?id=33
4. Silva M, García J, Aurenty L, Marín Y. Encuesta Nacional de Prevalencia de Infección Intrahospitalaria 2005. Coordinación Nacional de Epidemiología Hospitalaria. Procesamiento de formularios ENPIH.2005.3. Documento [en línea] 2005 [fecha de acceso 16 de abril de 2009].
5. Malagón - Londoño/ Hernández E. Infecciones hospitalarias. 2da edición. Bogotá. Editorial Médica Panamericana. 1999.
6. Moneva, J. Servicio de Hematología del Hospital General Obispo Polanco de Teruel. Documento [en línea] 2003 [fecha de acceso 1 de abril de 2009]; URL disponible en [http://www.opolanco.es/Apat/Boletín 11/Leucemias.htm#lla](http://www.opolanco.es/Apat/Boletín%2011/Leucemias.htm#lla)
7. Cuervo S, Cortés J, Bermúdez D, Martínez T, Quevedo R, Arroyo C. Infecciones Intrahospitalarias en El Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2001-2002. Rev Col Canc 2003;7:32-43.
8. Rojas Cárdenas, Z. Infecciones hospitalarias en pacientes con leucemia linfoblástica aguda hospitalizados en el Hospital Pediátrico Universitario "Agustín Zubillaga", Barquisimeto Estado Lara". Documento [en línea] 2006 [fecha de acceso 16 de mayo de 2009]; URL disponible en: [http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win /be_alex.exe?Acceso=T070000063653/0&Nombrebd=bmuc la](http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe?Acceso=T070000063653/0&Nombrebd=bmuc la)
9. Valery F, Minguetti P y cols. Infecciones en pacientes hemato-oncológicos: patógenos involucrados y patrones de resistencia antimicrobiana, Hospital de Niños JM de Los Ríos. Bol Venez Infectol 2008;19:39-44.

10. Valera A, Lucar G, Magdaleno P, Ramos C, Pinero J. Infecciones Micóticas en Pacientes de la Unidad de Hematooncología Pediátrica, Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", Edo. Carabobo, 2006-2007. SVI [en línea] julio-diciembre de 2007 [fecha de acceso 25 de mayo de 2009]; 18 (2). URL disponible en [http://www.svinfectologia.org/boletin18/03.%20Trab%20Libres%20\(51-102\).pdf](http://www.svinfectologia.org/boletin18/03.%20Trab%20Libres%20(51-102).pdf)
11. Minghetti A, Venegas T y cols. Microorganismos y Patrones de Sensibilidad Antimicrobiana en Hemocultivos y Punta de Catéter de Pacientes Hematooncológicos Pediátricos. Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde" Valencia, Edo. Carabobo. 2006-2008. Bol Venez Infec-tol. 2009;20:2.
12. López Eddy P, Urbina MJ, Blanck E. Bioestadística, Herramienta de la Investigación. 1ra edición. Valencia, Venezuela. CDCHT-UC. 1998.
13. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. Drugs 2003;63:2157-2168.
14. Rodríguez L. Características y déficits inherentes a la hospitalización infantil. Uclm [en línea] 2007 [fecha de acceso 2 de junio de 2010]; URL disponible en: http://www.uclm.es/profesorado/ricardo/Docencia_e_investigación/2/LuisRodriguez.htm
15. Andrés Solana C. Aspectos psicológicos en el paciente superviviente. Oncología (Barc.) 2005;28:51-57.
16. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison Principios de medicina interna. 16va edición. Mc Graw- Hill Interamericana. 2008.