

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México

Frequency of risk factors for bacteremia in children with cancer, neutropenia and fever in a tertiary level hospital in western Mexico

Juan Carlos Lona Reyes,¹ Miriam Marín Aguilera,² Araceli Cordero Zamora,¹ Jesús Gaitán Meza¹

RESUMEN

Introducción. Los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas frecuentemente presentan neutropenia. Esta citopenia condiciona un estado de inmunosupresión que incrementa la probabilidad de adquirir procesos infecciosos. El identificar factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre ayuda a establecer diagnósticos más oportunos.

Métodos. Se realizó estudio transversal sobre factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre. Se calculó la razón de prevalencia de bacteremia con intervalos de confianza al 95% y análisis multivariado para identificar condiciones que incrementan la probabilidad del diagnóstico de bacteremia.

Resultados. Se incluyeron 149 pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre. La edad promedio fue de 7.3 años y 45% fueron del sexo femenino. La enfermedad de base fue leucemia ($n=113$) o tumores sólidos ($n=36$). El 25.5% presentaron bacteremia. De las bacterias aisladas, 65% fueron bacilos gram negativos. Las variables asociadas a bacteremia identificadas mediante análisis multivariado fueron plaquetopenia (OR 2.3, IC 95% 1.02-5.4; $p=0.04$), catéter venoso central (OR 2.6, IC 95% 1.16-5.9; $p=0.02$) y antecedente de quimioterapia con vincristina (OR 2.8, IC 95% 1.22-6.4; $p=0.01$).

Conclusiones. Utilizando un modelo multivariado, los factores que se asociaron con mayor probabilidad de bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre fueron presentar un conteo plaquetario $\leq 50,000/\text{mm}^3$, tener catéter venoso central y el uso de vincristina.

Palabras clave: neutropenia, bacteremia, factores de riesgo.

ABSTRACT

Background. We undertook this study to identify risk factors (RF) for bacteremia in children with cancer, neutropenia and fever in order to establish more timely diagnoses.

Methods. We conducted a cross-sectional study in regard to RF for bacteremia in pediatric patients with cancer, neutropenia and fever (CNF). We compared the prevalence of bacteremia depending on the presence or absence of independent variables and calculated the prevalence ratio (PR) with 95% confidence intervals. Multivariate analysis was performed to identify conditions that increase the likelihood of the diagnosis of bacteremia.

Results. We included 149 patients with CNF. Average age was 7.3 years; 45% were females. The underlying disease was leukemia ($n=113$) or solid tumors ($n=36$). Of the patients, 25.5% suffered from bacteremia; 65% of isolated bacteria were gram negative. Variables associated with bacteremia identified by multivariate analysis were thrombocytopenia (OR 2.3, 95% CI 1.02-5.4, $P 0.04$), central venous catheter (OR 2.6, 95% CI 1.16-5.9, $P 0.02$) and history of chemotherapy with vincristine (OR 2.8, 95% CI 1.22-6.4, $P 0.01$).

Conclusions. In a multivariate model, platelet count $\leq 50,000/\text{mm}^3$, central venous catheter and the use of vincristine were associated with an increased likelihood of diagnosis of bacteremia in children with CNF.

Key words: neutropenia, bacteremia, risk factors.

¹ Infectología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Guadalajara, Jalisco

² Epidemiología, Hospital Rural Oportunidades. Villamar, Michoacán

México

Fecha de recepción: 01-11-12

Fecha de aceptación: 21-05-13

INTRODUCCIÓN

Los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas frecuentemente presentan neutropenia por defectos en la producción celular, por la enfermedad subyacente y el tratamiento de quimioterapia o por la utilización acelerada de reservas medulares y cambios en la distribución corporal.^{1,2} Esta citopenia condiciona un estado de inmunosupresión que incrementa la probabilidad de adquirir procesos infecciosos, principalmente cuando el conteo absoluto de neutrófilos se reduce a menos de 500 cel/mm³.³⁻⁹

Una de las principales causas de muerte en niños con cáncer y neutropenia son las enfermedades infecciosas. La prevalencia de bacteremia se ha reportado de 8 a 36%.^{3,5,10}

En niños con cáncer, neutropenia y fiebre (CNF) se han estudiado diferentes factores que incrementan la probabilidad de desarrollar bacteremia. Condiciones como la edad, la enfermedad oncológica de base, la presencia de dispositivos invasivos o alteraciones hematológicas (como plaquetopenia y monocitopenia) se han identificado como factores de riesgo (FR).⁵⁻¹²

Los objetivos de este estudio fueron medir la prevalencia de bacteremia en el total de la muestra y en función de la presencia o ausencia de FR en pacientes pediátricos con CNF, comparar la frecuencia de ocurrencia de bacteremia e identificar los factores asociados a la infección.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio transversal para identificar la frecuencia de presentación de factores de riesgo conocidos para bacteremia en niños con CNF. La obtención de la muestra fue no probabilística de casos consecutivos del 19 de junio del 2008 al 19 de junio de 2009. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que se hospitalizaron y que a su ingreso presentaron temperatura axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ y neutrófilos séricos $\leq 1,000$ cel/mm³. No se incluyeron pacientes que no hubieran recibido quimioterapia o a quienes no se les tomaron hemocultivos.

Variables

Para el registro y captura de variables se diseñó un cuestionario que se aplicó el primer día de hospitalización del paciente. La información se obtuvo del expediente clínico

o por entrevista con algún familiar o tutor. Se incluyeron datos como sexo, edad, tipo de cáncer, resultados de laboratorio (conteo sérico de neutrófilos, monocitos y plaquetas), variables clínicas (temperatura $>39^{\circ}\text{C}$, presencia de gastroenteritis, presencia de infección respiratoria aguda), presencia de catéter venoso central (CVC), últimos medicamentos quimioterapéuticos administrados y el intervalo de tiempo entre la última quimioterapia y la fiebre.

La neutropenia se clasificó como profunda si los neutrófilos totales fueron ≤ 100 cel/mm³; severa si fueron >100 y ≤ 500 cel/mm³ y moderada si fueron >500 cel/mm³. Se consideró plaquetopenia si el conteo plaquetario fue $\leq 50,000/\text{mm}^3$ y monocitopenia si los monocitos fueron ≤ 100 cel/mm³.

Las muestras tomadas para hemocultivo al ingreso de los pacientes se incubaron en sistema automatizado de detección de crecimiento microbiano Bact/Alert 3D. El diagnóstico de bacteremia se estableció si se aisló la misma bacteria en dos o más hemocultivos.

Análisis estadístico

Debido a que las variables sexo, edad, tipo de cáncer y presencia de CVC pueden ser permanentes y estar relacionadas con más de un evento de neutropenia y fiebre (NF), se realizó el análisis descriptivo de todas las variables solamente para el primer evento y el análisis descriptivo de variables no permanentes para el total de los eventos. De las variables cuantitativas se calcularon media y desviación estándar. De las variables cualitativas se calculó la frecuencia y se expresó en porcentajes.

Para el análisis inferencial de las variables cualitativas se calculó la razón de prevalencias con IC 95% y χ^2 como prueba de contraste de hipótesis. Para variables cuantitativas se utilizó prueba t de Student para identificar diferencias significativas entre pacientes con y sin bacteremia.

Se realizó el análisis multivariado con la información de los eventos de NF de primera vez en programa IBM-SPSS Statistics Vers 20. Para la construcción del modelo se utilizaron las variables que, mediante análisis bi-variado, presentaron un valor de $p < 0.15$ y se excluyeron paso a paso hasta el modelo final.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se registraron 271 eventos de CNF en 149 pacientes. Del total de los pacientes, 57%

(n =85) presentó un solo evento, 24% (n =35) dos eventos, 5% (n =8) tres eventos y 14% (n =21) cuatro o más eventos.

La edad promedio de los pacientes fue de 7.3 años (DE ± 4.2). El 45% (n =67) perteneció al sexo femenino y el 55% (n =82) al sexo masculino. Para la enfermedad de base los resultados fueron 59.7% (n =89) de leucemia linfocítica aguda, 24.2% (n =36) de tumores sólidos y 16.1% (n =24) de leucemia mielocítica aguda (Cuadro 1).

Se diagnosticó bacteremia en 25.5% de los pacientes (n =38) y en 24.3% de los eventos de CNF (n =66). El 18.1% de los aislamientos (n =12) fueron polimicrobianos. Los microorganismos identificados fueron bacterias gram negativas en 65% (n =54), bacterias gram positivas en 29% (n =24) y levaduras en 6% (n =5) (Cuadro 2).

La frecuencia de bacteremia en función de los factores de riesgo se enlista en el Cuadro 1. En los eventos de CNF de primera vez se encontró diferencia significativa en la prevalencia de bacteremia para las variables monocitopenia ($p =0.01$), plaquetopenia ($p =0.006$), catéter venoso central ($p =0.01$), intervalo quimioterapia-fiebre <3 días ($p =0.04$) y antecedente de haber recibido quimioterapia con metrotexate ($p =0.03$) o vincristina ($p =0.04$).

En el Cuadro 3 se muestran las razones de prevalencia e IC 95% de las variables que presentaron valor de $p <0.15$ y que se utilizaron en el análisis multivariado.

El análisis multivariado se realizó con regresión logística. Para la construcción del modelo se utilizaron las variables que, mediante el análisis bi-variado, presentaron un valor de $p <0.15$. En el primer modelo se incluyeron 7 variables. Paso a paso se excluyeron variables no significativas. El modelo final se muestra en el Cuadro 4.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio permiten conocer la epidemiología y las características demográficas y clínicas de pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas y CNF atendidos en un hospital de concentración del occidente del país.

La prevalencia de bacteremia para el total de eventos de CNF (24.3%) fue mayor a la reportada por Klaassen y colaboradores (12%),⁴ pero resultó similar a las frecuencias reportadas por Ammann y colaboradores (24%)³ y Rackoff y colaboradores (21%).²⁰

Predominaron las bacterias gram negativas (65%, n =54) lo cual es diferente a la información publicada por

Cordonnier y colaboradores, quienes observaron que los principales microorganismos causales de bacteremia en niños con NF fueron cocos gram positivos (21%).¹⁹ Paul y colaboradores observaron, en el *Schneider Children's Hospital* de 1988 a 2004, una modificación en la relación de aislamientos de bacterias gram negativas y gram positivas de 1.2 a 0.7. Identificaron que el incremento de los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa negativo* y la modificación de los días de estancia hospitalaria influyeron en esta variación.²¹

En este estudio, la relación de aislamientos de bacterias gram negativas y gram positivas fue de 2.2 y la proporción de aislamientos de *Staphylococcus coagulasa negativo* fue 14.4% (n =12). La bacteria más frecuentemente aislada fue *Pseudomonas* sp. (21.6%).

La trascendencia de conocer las bacterias causantes de bacteremia en niños con CNF es la utilidad de la información en la toma de decisiones, principalmente en la selección de esquemas terapéuticos empíricos.

Los factores de riesgo independientes en el análisis multivariado fueron la plaquetopenia (OR 2.3, IC 95% 1.02–5.4; $p =0.04$), la presencia de CVC (OR 2.6, IC 95% 1.16–5.9, $p =0.02$) y el uso de vincristina (OR 2.8, IC 95% 1.22–6.4, $p =0.01$).

En un estudio multicéntrico prospectivo, Santolaya y colaboradores identificaron factores asociados con infección bacteriana invasiva en niños con CNF. Entre los factores identificados están el conteo plaquetario $<50,000/\text{mm}^3$ (OR 1.7, IC 95% 1.4–2.2) y el intervalo desde la última quimioterapia <7 días (OR 1.3, IC 95% 1.1–1.16).⁶ En este estudio se observó que al ingreso hospitalario de los pacientes con CNF, la plaquetopenia incrementa en 31% la probabilidad del diagnóstico de bacteremia. La no asociación con el intervalo de quimioterapia y fiebre <7 días probablemente se debió a que en el estudio de referencia se buscó la asociación de NF con infecciones bacterianas invasivas, incluyendo bacteremia.

Ammann y colaboradores, mediante un análisis bi-variado, identificaron que la presencia de CVC se relaciona a bacteremia por bacilos gram negativos (OR 4.4, IC 95% 1.7–13).³ En el presente estudio, se identificó mediante análisis multivariado que el CVC incrementa 1.6 veces el riesgo de diagnóstico de bacteremia. Diferentes estudios han reportado que hasta 51% de los CVC en niños con cáncer pueden complicarse con bacteremia. Entre las condiciones que incrementan la probabilidad de

Cuadro 1. Prevalencia de bacteremia en niños con CNF en función de variables independientes, con valor de p para χ^2

Variable	Primer evento de CNF (n =149)			Total de eventos de CNF (n =271)		
	Bacteremia y exposición presente	Bacteremia y exposición ausente	p	Bacteremia y exposición presente	Bacteremia y exposición ausente	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Sexo						
Masculino	21 (25.6)	17 (25.4)	0.97	ND	ND	
Femenino	17 (25.4)	21 (25.6)				
Tipo de cáncer						
Tumor solido	9 (25.7)	29 (25.4)	0.97	ND	ND	
Leucemia mielocítica	6 (25.0)	32 (25.6)	0.95			
Leucemia linfocítica aguda	23 (25.6)	15 (25.4)	0.98			
Neutropenia						
Moderada	1 (7.7)	37 (27.4)	0.12*	9 (34.6)	57 (23.5)	0.20
Severa	15 (26.8)	23 (25.0)	0.81	17 (22.4)	49 (25.4)	0.60
Profunda	22 (27.8)	16 (23.2)	0.52	40 (24.0)	26 (25.5)	0.77
Monocitopenia	37 (29.1)	1 (4.5)	0.01*	63 (26.6)	3 (9.1)	0.03
Plaquetopenia	25 (36.2)	13 (16.5)	0.006*	45 (30.2)	21 (17.5)	0.01
Fiebre mayor de 39°C	23 (29.1)	15 (21.4)	0.28	36 (27.7)	30 (21.3)	0.21
Gastroenteritis	9 (24.3)	29 (25.9)	0.85	14 (23.7)	52 (24.5)	0.89
Infección de vías respiratorias	1 (11.1)	37 (26.4)	0.31	7 (28.0)	59 (24.0)	0.65
Catéter venoso central	21 (36.2)	17 (18.7)	0.01*	ND	ND	
Intervalo Qx-Fiebre <7 días	22 (28.9)	12 (20)	0.23	34 (28.8)	26 (20.5)	0.13
Intervalo Qx-Fiebre <3 días	17 (36.2)	18 (20)	0.04*	26 (37.1)	35 (19.9)	0.05
Quimioterapia previa						
Arabinósido C	11 (23.9)	27 (26.2)	0.77	20 (27.4)	46 (23.2)	0.48
Ciclofosfamida	5 (33.3)	33 (24.6)	0.46	7 (19.4)	59 (25.1)	0.46
Daunorrubicina	5 (20)	33 (26.6)	0.49	9 (22.5)	57 (24.7)	0.76
Doxorrubicina	2 (15.4)	36 (26.5)	0.38	4 (13.3)	62 (25.7)	0.13
Etopósido	7 (23.3)	31 (26.1)	0.76	16 (28.1)	50 (23.4)	0.46
L-asparaginasa	5 (26.3)	33 (25.4)	0.93	9 (27.3)	57 (23.9)	0.67
Metrotexate	4 (11.4)	34 (29.8)	0.03*	10 (17.5)	56 (26.2)	0.18
Vincristina	18 (36)	20 (20.2)	0.04*	27 (27.8)	39 (22.4)	0.32

*Variables utilizadas en análisis multivariado CNF: cáncer, neutropenia y fiebre, Qx: quimioterapia; ND: no determinado

Cuadro 2. Aislamientos microbianos en hemocultivos de pacientes pediátricos con CNF

Especie	Número (%)	Especie	Número (%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	18 (21.6)	<i>Streptococcus</i> sp.	2 (2.40)
<i>Escherichia coli</i>	13 (15.6)	<i>Empedobacter brevis</i>	2 (2.40)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	12 (14.4)	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1.20)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (7.22)	<i>Aeromonas hydrophila</i>	1 (1.20)
<i>Candida</i> sp.	5 (6.02)	<i>Morganella morganii</i>	1 (1.20)
<i>Enterococcus</i> sp.	5 (6.02)	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1 (1.20)
<i>Enterobacter</i> sp.	4 (4.81)	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (1.20)
<i>Acinetobacter</i> sp.	3 (3.61)	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1 (1.20)
<i>Streptococcus viridans</i>	3 (3.61)	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (1.20)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2.40)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1.20)
		Total	83 100%

CNF: cáncer, neutropenia y fiebre

El número de aislamientos microbianos excede el número de pacientes con bacteremia debido a los cultivos polimicrobianos.

Cuadro 3. Razón de prevalencias e IC 95% de variables independientes con valor de $p < 0.15$

Variable	Primer Evento de CNF (n=149)			Total de eventos de CNF (n=271)		
	Razón de prevalencia	IC 95%	p	Razón de prevalencia	IC 95%	p
Neutropenia moderada	0.3	0.04 - 1.9	0.12		ND	
Monocitopenia	6.4	0.9 - 44.3	0.01	2.92	0.97 - 8.8	0.03
Plaquetopenia	2.2	1.2 - 3.9	0.006	1.72	1.09 - 2.7	0.01
Catéter venoso central	1.93	1.1 - 3.3	0.01		ND	
Intervalo Qx-Fiebre <3 días	1.8	1.03 - 3.1	0.04	1.87	1.22 - 2.85	0.005
Vincristina	1.78	1.04 - 3.05	0.04	1.24	0.81 - 1.89	0.32
Metroxate	0.38	0.15 - 1.0	0.03	0.67	0.36 - 1.23	0.18

CNF: cáncer, neutropenia y fiebre, Qx: quimioterapia; ND: no determinado

Cuadro 4. Análisis multivariado con regresión logística de variables asociadas con bacteremia en niños con CNF

Variable	OR	Intervalos de confianza 95%	p
Monocitopenia	6.8	0.85 - 55.6	0.07
Plaquetopenia	2.3	1.02 - 5.4	0.04
Catéter venoso central	2.6	1.16 - 5.9	0.02
Vincristina	2.8	1.22 - 6.4	0.01

CNF: cáncer, neutropenia y fiebre

presentar la infección está el conteo de neutrófilos totales menor a 500 cel/mm^3 .²²

En el estudio realizado por Klaassen y colaboradores, cuyo objetivo fue evaluar un sistema de predicción de riesgo de infecciones bacterianas graves en pacientes con NF, solamente el conteo de monocitos $\geq 100 \text{ cel/mm}^3$ fue un predictor de bajo riesgo, con sensibilidad y especificidad de 84 y 42%, respectivamente.⁴ En nuestro estudio, el análisis multivariado no mostró significación estadística para la variable monocitopenia (OR 6.8, IC 95% 0.85-55.6). Sin embargo, esta variable no se excluyó del modelo debido a que el resultado pudo ser consecuencia del tamaño de la muestra y no de ausencia de asociación. Del total de pacientes incluidos en el estudio y que presentaron bacteremia, 97.4% tuvieron monocitos séricos $\leq 100 \text{ cel/mm}^3$.

Los principales efectos adversos a la vincristina son mielosupresión, mucositis, hepatotoxicidad y neuropatía periférica. La frecuencia de toxicidad relacionada con el medicamento se ha cuantificado en 13%.²³ En el estudio realizado en el Hospital Civil de Guadalajara se identificó un incremento en la probabilidad del diagnóstico de

bacteremia, si el paciente recibió vincristina en su última quimioterapia.

Langholz y colaboradores, en análisis retrospectivo de ensayos clínicos, identificaron que, independientemente de la raza o el sexo, cada año de incremento en la edad aumenta la probabilidad de toxicidad por vincristina ($p < 0.001$).²³ En este estudio, para valorar el efecto de la edad, se dicotomizó la muestra para dos puntos de corte (edad ≥ 1 año y ≥ 12 años) y no se observó modificación del modelo multivariado al incluir dichas variables.

La frecuencia de bacteremia en niños con CNF fue de 25.5%. Los agentes microbianos más frecuentemente identificados fueron bacilos gram negativos (65%). Con un modelo multivariado, los factores de riesgo conteo plaquetario $\leq 50,000/\text{mm}^3$, catéter venoso central y el uso de vincristina se asociaron con mayor probabilidad de bacteremia.

FINANCIAMIENTO

El proyecto de investigación fue aprobado por los comités de ética e investigación del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. El estudio fue financiado por los investigadores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararon no tener conflictos de interés con la realización y los resultados de la investigación.

Autor de correspondencia: Dr. Juan Carlos Lona Reyes
Correo electrónico: carloslona5@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Antillón-Klussmann F, Sierrasesúmaga L. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades Malignas del Niño y del Adolescente. España: Pearson Alhambra; 2006.
2. Raab CP, Gartner JC Jr. Diagnosis of childhood cancer. *Prim Care* 2009;36:671-684.
3. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:61-67.
4. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-1019.
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:538-543.
6. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
7. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:436-443.
8. Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone* 2006;8(suppl 5):S5-S11.
9. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1055-1090.
10. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40(suppl 4):S240-S245.
11. Santolaya ME, Rabagliati BR, Bidart HT, Payá GE, Guzmán AM, Morales IR, et al. Consenso. Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22(suppl 2):S79.
12. Lyman GH. Risks and consequences of chemotherapy-induced neutropenia. *Clin Cornerstone* 2006;8(suppl 5):S12-S18.
13. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39(suppl 1):S53-S55.
14. Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S. Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2010;26:59-91.
15. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:788-802.
16. Pita-Fernández S, Vila-Alonso M, Carpena-Montero J. Determinación de factores de riesgo. *Cad Aten Primaria* 1997;4:75-78.
17. Hernández B, Velasco-Mondragón HE. Encuestas transversales. *Salud Publica Mex* 2000;42:447-455.
18. García-de la Torre GS, Huerta-Alvarado SG. Consideraciones metodológicas y análisis simple de los estudios transversales. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998;55:348-356.
19. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149-158.
20. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:919-924.
21. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *IMAJ-RAMAT GAN* 2007;9:424-429.
22. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L, Giordano P, Esposito S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2869-2877.
23. Langholz B, Skolnik JM, Barrett JS, Renbarger J, Seibel NL, Zajicek A, et al. Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: a retrospective study from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:252-257.