

R.35.890

C/200

T.O.
C/200

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Dpto. de CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS

**FACTORES DE RIESGO
DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA
EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS**

TESIS DOCTORAL

CARLOS J. CABALLERO ALONSO

SEVILLA, 2002



al nº 024 452
Sevilla, 16-OCT-2002

El Jefe del Negociado de Tesis,

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Manuel Conde Herrera, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla y Jefe del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla, y **Ángel Vilches Arenas**, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Socio-Sanitarias de la Universidad de Sevilla

INFORMAN: Que **D. Carlos Caballero Alonso** ha llevado a cabo bajo su dirección el trabajo que lleva por título "**Factores de riesgo de la infección hospitalaria en pacientes hematológicos**", considerando que el mismo reúne los requisitos necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral, lo que a los efectos oportunos, firman en Sevilla a 10 de octubre de dos mil dos.

Fdo.: Manuel Conde Herrera



Fdo.: Ángel Vilches Arenas

AUTOR

Carlos Caballero Alonso

**Dedicado a mis padres, a
mi mujer y a mis hijos.**

AGRADECIMIENTOS

Muchas han sido las personas que, de una u otra forma, han hecho posible con su ayuda que el presente proyecto llegara a buen término, de tal manera que sería imposible dedicar un agradecimiento individualizado a cada una de ellas.

Sin embargo, no puedo dejar de citar especialmente a algunas.

En primer lugar a mis directores de tesis, Profesor Doctor Conde Herrera y Doctor Vilches Arenas. Sin su innegable esfuerzo y su siempre buena disposición a escucharme y a resolver mis dudas, a veces a horas intempestivas, hubiera sido imposible terminar este trabajo.

Al Dr. Eduardo Martínez-Boné Montero quien me apoyó y mantuvo viva, en momentos difíciles, mi intención de lograr el grado de doctor.

A mi mujer, que supo sacrificar su tiempo junto al mío.

A mi hija, Blanca. A pesar de su corta edad pasó horas revisando datos a mi lado, demostrando no sólo capacidad, sino interés por los temas de investigación.

A mi hijo, José Carlos, que, en la medida de sus posibilidades, me prestó también su apoyo en las interminables revisiones de datos.

A D. José Carlos Medina Sierra, Director Gerente del Hospital Infanta Elena, de Huelva, que me ayudó a gestionar mi tiempo de la forma más conveniente.

A D. Antonio Camacho Pizarro, Director Médico del Hospital Infanta Elena, de Huelva, que tuvo la paciencia necesaria para corregir las tablas de este trabajo cuantas veces fue preciso.

A D. José María Ceballos Aragón, Responsable de la Unidad de Información e Informática del Hospital Infanta Elena, de Huelva, por su inestimable ayuda a la hora de lograr una buena impresión del trabajo.

A D. Joaquín Pérez Márquez, informático del Hospital Infanta Elena, de Huelva, por poner a mi disposición sus vastos conocimientos técnicos de procesadores de texto.

Al personal de mi Unidad en el Hospital, D. Manuel Lagares Barranca y D^a. Francisca Soriano Espinosa, que también sufrieron conmigo los malos momentos que todo tipo de proyecto conlleva.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	11
La infección hospitalaria	12
Conceptos generales, frecuencia y etiología	12
La infección hospitalaria como problema de salud pública. Costes	14
La infección hospitalaria en el paciente hematológico	16
Factores de riesgo en el paciente hematológico	16
Frecuencia de la infección nosocomial en hematología	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
Justificación de nuestro estudio	21
Objetivos	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
Tipo de estudio	24
Fuente de datos	24
Población de estudio	25
Criterios de inclusión y exclusión	25
Variables seleccionadas	25
Selección de variables	25
Variables dependientes	26
Variables independientes	27
Soporte informático	29
Análisis de los datos	29

Método estadístico y medidas epidemiológicas	30
Análisis univariado	30
Análisis bivariado	31
Análisis multivariante	32
RESULTADOS	35
Variables Demográficas	36
Grupos diagnósticos y motivos de alta	36
Grupos diagnósticos	36
Motivos de alta	37
Procedimientos realizados	38
Trasplantes	38
Otros Tratamientos	39
Neutropenia	39
Frecuencia de infecciones de la comunidad y hospitalarias	39
Infecciones nosocomiales	42
Bacteriemia primaria	42
Infección relacionada con el catéter	44
Infección urinaria	46
Infección gastrointestinal	48
Neumonía	50

Infecciones de otras localizaciones	51
Bacteriemia secundaria	53
Infección de la piel y tejidos blandos	54
Empiema	56
Resumen del espectro microbiológico	57
Grupos Diagnósticos e infección nosocomial	57
Linfoma No Hodgkin	57
Linfoma de Hodgkin	59
Mieloma	60
Leucemia Linfoide Aguda	61
Leucemia Linfoide Crónica	62
Leucemia Mieloide Aguda	63
Leucemia Mieloide Crónica	64
Anemia No Aplástica	65
Anemia Aplástica	66
Trastornos de la Coagulación	67
Púrpuras	67
Enfermedades de los Glóbulos Blancos	68
Paraproteinemia Monoclonal	69
Otras Leucemias	69
Varios	69

Análisis bivariado de la Bacteriemia primaria	70
Análisis bivariado de la Infección Relacionada con el Catéter	70
Análisis bivariado de la Infección Urinaria	72
Análisis bivariado de la Infección Gastrointestinal	72
Análisis bivariado de la Neumonía	73
Análisis bivariado de Otras Infecciones	74
Análisis bivariado de la Bacteriemia Secundaria	75
Análisis bivariado de la Infección de la Piel y tejidos blandos	75
Análisis bivariado de los Casos con infección nosocomial en conjunto	76
Variables incluidas en los modelos multivariantes	80
Modelo multivariante para la bacteriemia primaria	81
Modelo multivariante para la infección relacionada con el catéter	81
Modelo multivariante para la infección urinaria	82
Modelo multivariante para la infección gastrointestinal	83
DISCUSIÓN	84
CONCLUSIONES	109
BIBLIOGRAFÍA	112

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

LA INFECCIÓN HOSPITALARIA.-

Conceptos generales, frecuencia y etiología.-

La Organización Mundial de la Salud define la infección hospitalaria como “cualquier enfermedad microbiológica o clínicamente reconocible, que afecta al paciente como consecuencia de su ingreso en el hospital...” Aunque se contraiga en el hospital puede también manifestarse una vez que el paciente ha sido dado de alta⁽¹⁾; así, una infección de herida quirúrgica se reconoce como nosocomial si aparece durante los 30 días posteriores a la intervención⁽²⁾, pudiendo el paciente encontrarse ya de alta.

Para que se considere una infección como hospitalaria, ésta no debe estar presente ni en periodo de incubación en el momento del ingreso del enfermo⁽³⁾, aunque en ocasiones este requisito no es fácil de cumplir, ya que el periodo de incubación de la enfermedad no es un parámetro fijo, dependiendo su variabilidad de la cantidad de inóculo, vía de penetración, patogenicidad del agente, susceptibilidad del huésped, etc.⁽⁴⁾.

Del 3 al 14% de los pacientes ingresados en los hospitales de agudos pueden sufrir una infección hospitalaria⁽¹⁾.

En lo que se refiere al lugar de la infección hospitalaria, la distribución de la misma es, en la mayoría de los hospitales occidentales, semejante a la

comunicada en el Proyecto SENIC (Study on the efficacy of nosocomial infection control, estudio de incidencia llevado a cabo en EE.UU. entre 1974 y 1983): la infección más frecuente es la del tracto urinario con 2,4 infecciones/100 ingresos (42% del total de infecciones hospitalarias), seguida de la infección de herida quirúrgica con 1,39 infecciones/100 ingresos (24% del total de infecciones hospitalarias), la neumonía nosocomial con 0,6 infecciones/100 ingresos (11% del total de infecciones hospitalarias) y la bacteriemia primaria con 0,3 infecciones/100 ingresos (5% del total de infecciones hospitalarias). En la actualidad, sin embargo, el orden ha cambiado un poco, ya que la neumonía nosocomial ha ocupado la segunda posición y la bacteriemia primaria ha aumentado a más del 7%. El resto de las infecciones hospitalarias tuvieron menor frecuencia⁽¹⁾.

En cuanto a la etiología, la mayor parte de las infecciones estudiadas en el Proyecto SENIC se debieron a bacterias aerobias (91%), seguidas por las infecciones debidas a hongos (6%), bacterias anaerobias (2%), virus y parásitos (1%), pero se reconoce que los virus están subnotificados⁽¹⁾.

En España, el patrón descubierto con el proyecto EPINE (Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España, en marcha desde 1990, en el que participan la mayoría de los hospitales españoles y que cuenta ya con 10 años de seguimiento) es semejante al descrito, tanto en lo que se refiere al lugar de la infección como a la etiología de la misma: infección del tracto

urinario (27%), infección de la herida quirúrgica (19-22%), neumonía nosocomial (15-17%) y bacteriemia primaria (8-10%). En la etiología el germen más frecuente es *E. coli* (16%), seguido de *S. aureus* (11-12%), *P. aeruginosa* (10%) y *S. faecalis* (9%). De todos modos, debe tenerse en cuenta que, al tratarse el Proyecto EPINE de un estudio de prevalencia (recordemos que el SENIC era de incidencia), están menos representadas en él las infecciones de corta duración, como pueden ser las del tracto urinario, y sobrerrepresentadas las de mayor duración, como las neumonías nosocomiales, por lo que no es del todo correcta la comparación de las cifras de incidencia con las cifras de prevalencia^(1,5).

La infección hospitalaria como problema de salud pública. Costes.-

Las infecciones hospitalarias suponen un importante problema de salud pública, no sólo para los pacientes sino también para cada miembro de la familia del paciente, para la comunidad y para el estado. La presencia de infecciones hospitalarias representa un problema para todo el país debido a que constituyen una significativa intrusión en los costes de la salud ⁽⁶⁾. Revisten, además, una notable importancia humana, social y económica por la morbilidad y mortalidad que condicionan⁽⁵⁾.

Los costes de la infección hospitalaria han sido ampliamente estudiados; como ejemplo del aumento en los mismos, podemos citar un estudio de casos-

controles realizado en la Ciudad Sanitaria La Paz, de Madrid, entre 1990 y 1992, que muestra que la infección de la herida quirúrgica aumentó significativamente la estancia postoperatoria (en 3,7 días en las apendicectomías flemonosas, en 10,2 días en los drenajes de absceso apendicular, en 15,3 días en las colecistectomías, en 9,1 días en los empiemas vesiculares y en 13,7 días en las resecciones colo-rectales), lo que supuso un gasto adicional, por enfermo, de 184.260 pesetas en las apendicectomías flemonosas, de 507.960 pesetas en los drenajes de absceso apendicular, de 761.940 pesetas en las colecistectomías, de 453.180 pesetas en los empiemas vesiculares y de 682.260 pesetas en las resecciones colo-rectales⁽⁷⁾. Sea cual sea el ámbito (hospital, o bien el domicilio si es tras el alta) donde se detecte una infección nosocomial, va a motivar un mayor esfuerzo diagnóstico y terapéutico que *per se* supone un incremento del coste asistencial⁽⁴⁾. En general, puede decirse que el coste para el hospital, y por tanto para el sistema sanitario, de las infecciones hospitalarias depende del aumento de la estancia, de los medicamentos empleados en su tratamiento, de las pruebas de laboratorio y otros estudios que se precisan en su diagnóstico y seguimiento⁽⁸⁾. Las infecciones nosocomiales pueden suponer el 20% del coste total de antibióticos, representando una parte significativa del desembolso del hospital⁽⁹⁾.

Aparte de las consecuencias directas del proceso, la infección hospitalaria condiciona un alargamiento del mismo, que aumenta el periodo de incapacidad

del paciente, incluyéndose entre los gastos indirectos lo que el individuo deja de ingresar y/o el coste que supone para la Seguridad Social la baja del trabajador. También aumentan los costes intangibles, derivados del aumento del sufrimiento por una enfermedad más prolongada y/o más severa, costes estos últimos que no suelen considerarse en los estudios de repercusión económica de la infección hospitalaria⁽⁴⁾.

El aumento de la morbilidad sobreañadida a la patología del paciente puede en los casos más graves conducir a la muerte⁽⁴⁾. La mortalidad en pacientes con infección hospitalaria es significativamente mayor que en pacientes no infectados. En diferentes estudios encontramos una mortalidad del 2,4% al 3,9% en pacientes no infectados frente a un 11,11 al 9,2%, respectivamente, en pacientes infectados^(10,11). La mortalidad aumenta, además, si el paciente presenta más de una infección hospitalaria⁽¹²⁾.

LA INFECCIÓN HOSPITALARIA EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO.-

Factores de riesgo en el paciente hematológico.-

Los pacientes hematológicos constituyen un grupo de especial riesgo para la infección hospitalaria debido a los múltiples factores predisponentes que presentan. Por un lado la inmunosupresión propia de determinadas patologías hematológicas (por ejemplo la inmunodeficiencia celular del linfoma de Hodgkin y los defectos de la inmunidad humoral frecuentes en las hemopatías malignas

como el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica, tanto aguda como crónica); por otro lado, los tratamientos utilizados para combatir la enfermedad pueden causar deterioro de las barreras defensivas (así, la mucositis secundaria a quimioterapia o radioterapia y la alteración cualitativa de la fagocitosis secundaria a los corticoides), así como déficit en la inmunidad celular mediada por los tratamientos inmunosupresores y citotóxicos; la complicación infecciosa más importante relacionada con el tratamiento es la fiebre neutropénica tras el tratamiento con quimioterapia, asociada a una importante mortalidad. Además, el estado nutricional alterado en los pacientes con neoplasias malignas favorece el desarrollo de las infecciones⁽¹³⁾.

Vemos, pues, que los factores como el tratamiento inmunosupresor, farmacológico y radioterápico⁽¹⁴⁾, y la neutropenia causada tanto por la quimioterapia citotóxica, la invasión neoplásica de la médula ósea y la anemia aplásica, bien primaria, bien las comprendidas dentro del síndrome agudo de irradiación corporal por la depleción medular^(15,16,17) son factores de riesgo fundamentales en la aparición de infecciones en los pacientes hematológicos.

De otra parte, las alteraciones en las barreras de la piel y mucosas por radiación (mucositis, fundamentalmente del tracto alimentario) y por citostáticos hacen particularmente susceptibles a estos pacientes a la penetración de microorganismos⁽¹⁴⁾.

Otros puntos de entrada son los catéteres⁽¹⁴⁾, la utilización en estos pacientes de reservorios venosos permanentes y de catéteres subcutáneos tipo Hickman-Broviac tiene frecuentes complicaciones, entre otras las infecciosas⁽¹³⁾.

El paciente neutropénico, pues, es exageradamente susceptible a sufrir infección bacteriana⁽¹⁸⁾. Las consecuencias de la ausencia de neutrófilos constituyen una demostración espectacular de su importancia en la defensa del huésped; muchos datos clínicos indican que la susceptibilidad a las infecciones aumenta rápidamente cuando la cifra de neutrófilos desciende por debajo de los 1000 elementos por mm^3 ⁽¹⁹⁾, aumentando espectacularmente cuando el número de neutrófilos periféricos es inferior a 500 células por mm^3 ⁽¹⁵⁾.

Frecuencia de la infección nosocomial en hematología.-

Distintos autores relatan que las infecciones más comúnmente halladas en estos pacientes son, entre otras, las bacteriemias (muchas de ellas secundarias a infecciones relacionadas con el catéter), las del tracto urinario, la neumonía, las de herida quirúrgica, las de la piel y las gastrointestinales⁽²⁰⁻²⁴⁾, aunque las frecuencias encontradas en los distintos estudios varían mucho de unas a otras.

Así encontramos, en efecto, importantes frecuencias de bacteriemia, de infección del tracto urinario y de infecciones respiratorias, además de otras no menos importantes frecuencias de infecciones de otras localizaciones

(gastrointestinales, piel, herida quirúrgica, etc.)^(20,25,26,27), cifras que aumentan si consideramos solamente a los pacientes neutropénicos, como se puede observar en el trabajo de Engervall y Bjorkholm⁽²⁸⁾, que llegan a describir, en esos pacientes, hasta un 40% de bacteriemias. En cuanto a cifras de frecuencia globales, distintos estudios hallan densidades de incidencia que van desde 6,27 infecciones/1.000 pacientes-día hasta cerca de 11,3 infecciones/1.000 pacientes-día^(20,24,29); por su parte Robinson et al.⁽²⁷⁾ encuentran una incidencia acumulada del 9,3%.

En España, el estudio EPINE muestra, en los servicios de hematología, altas prevalencias de infecciones (de hasta un 19,07%) y de pacientes infectados (hasta un 16,63%)⁽³⁰⁾.

En Andalucía concretamente, las cifras de prevalencia de infecciones nosocomiales obtenidas en el proyecto EPINAND (proyecto EPINE en Andalucía) en los servicios de Hematología fueron de hasta un 30,43%, y las prevalencias de pacientes infectados han llegado a alcanzar el 21,74%⁽³¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO.-

Los datos que hemos visto en la introducción indican la importancia del problema que representa la infección hospitalaria en los pacientes hematológicos y, en particular, los que están tratados con agentes inmunosupresores y radioterapia, así como aquellos que, por la propia naturaleza de su proceso patológico presentan neutropenia.

Por otro lado, tras los resultados obtenidos por el estudio SENIC, puede fundamentarse el hecho de que la vigilancia de la infección nosocomial es un método eficaz en la prevención de las infecciones hospitalarias^(32,33).

Ello justifica que queramos conocer en nuestro medio la frecuencia de esas infecciones, así como la influencia de los referidos factores de riesgo en la aparición de las mismas, conocimientos que pudieran sentar las bases para futuros programas de prevención y control de la infección nosocomial en los pacientes hematológicos.

Para conseguir esos fines hemos planteado el presente estudio, que persigue los objetivos que enumeramos a continuación.

OBJETIVOS.-

1. Conocer la frecuencia de infección nosocomial en los pacientes hematológicos que ingresaron en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 1999.
2. Caracterizar esas infecciones según la frecuencia y el sitio de infección.
3. Describir qué grupos microbiológicos son la causa etiológica más frecuente de la infección nosocomial en los referidos pacientes.
4. Examinar, a la vista de los resultados obtenidos en modelos multivariantes, cuáles son los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones hospitalarias en esos pacientes, fundamentalmente de aquéllas cuya frecuencia sea más importante.

**MATERIAL
Y
MÉTODOS**

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO.-

Estudio observacional analítico de seguimiento tipo cohortes abiertas. Se ha aprovechado información preexistente reconstruyéndose la experiencia previa de las cohortes, por lo que es un estudio de seguimiento histórico⁽³⁴⁾.

En este tipo de estudio buscamos un efecto o fenómeno de interés (infección hospitalaria) que inicialmente no está presente, pretendiéndose comparar, observando a lo largo del tiempo a las personas que pueden desarrollar el fenómeno de interés, la aparición de nuevos casos (incidencia) en grupos con diferentes niveles de exposición⁽³⁴⁾.

FUENTE DE DATOS.-

Historias clínicas de los pacientes ingresados en el Servicio de Hematología de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, de Sevilla, seleccionándose los casos correspondientes a los episodios que ocasionaron ingreso en 1997, 1998 y 1999.

Se recogieron las variables de acuerdo al protocolo del estudio de incidencia para el control de infecciones hospitalarias del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del referido centro hospitalario

POBLACIÓN DE ESTUDIO.-

Estudiamos un total de 1.044 episodios de hospitalización de los pacientes que ingresaron en el Servicio de Hematología de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, de Sevilla entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 1999.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.-

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con patología hematológica que ocasionaron ingreso en el referido Servicio.

Se excluyeron aquéllos que ingresaron como donantes de médula ósea para trasplante.

VARIABLES SELECCIONADAS.-

Selección de variables.-

La selección inicial de variables se ha hecho atendiendo a los siguientes criterios:

1. Relevancia de la información en función de su utilidad.
2. Validez, entendida como el grado en que medimos lo que realmente deseamos medir para el alcanzar el fin del estudio.
3. Fiabilidad, en tanto que el procesamiento no altere su validez.

4. Consistencia, de forma que su relevancia, validez y fiabilidad se mantengan a lo largo del estudio.
5. Comparabilidad, de tal manera que la información sea contrastable con otra de igual característica y encaminada al mismo fin.
6. Factibilidad, es decir, que su obtención y procesamiento sean posibles con los medios actuales.
7. Objetividad, de forma que los datos no se modifiquen aunque sean obtenidos por diferentes personas.
8. Sensibilidad a los cambios del fenómeno que se está estudiando.
9. Especificidad, en el sentido en que se refiere a un aspecto concreto de la situación con precisión.

Con estos criterios, de las variables contenidas en las historias clínicas, se recogió información sobre las siguientes:

Variables dependientes.-

Se consideraron como tales la existencia o no de infección (variables dicotómicas), en base a los criterios para el diagnóstico de infecciones de los CDC⁽²⁾. Las infecciones recogidas fueron: bacteriemia primaria, bacteriemia secundaria, infección relacionada con el catéter, empiema, neumonía, infección de

la piel y tejidos blandos, infección gastrointestinal, infección osteoarticular, infección intraabdominal, infección del sistema nervioso central y otras infecciones.

Con el fin de seleccionar las hospitalarias para su posterior análisis, por ser éstas el objeto del estudio, se clasificaron en infecciones nosocomiales e infecciones de la comunidad, utilizándose también para ello los criterios establecidos por los CDC en el año 1988⁽²⁾.

Variables independientes.-

Se consideraron como tales las variables que, según la literatura consultada, podían ser hipotéticamente predictoras en la aparición de infección nosocomial, tanto de forma general para todas las infecciones, como específica para alguno de los tipos de infección en particular, en ese tipo de pacientes.

Así, se recogió información sobre las siguientes: edad, estancia, sexo, exposición a vías venosas (vía periférica, vía central de inserción periférica -drum-, catéter central de Hickman, catéter central en femoral, catéter central en yugular y catéter central en subclavia), exposición a sonda uretral, tratamiento con radioterapia, tratamiento con nutrición parenteral, tratamiento con fármacos inmunodepresores, presencia de neutropenia (recuento de neutrófilos \leq de 500 elementos por mm^3), realización de trasplante autólogo de médula ósea, práctica

de transplante alogénico de médula ósea y realización de transplante autólogo de sangre periférica.

Las variables cuantitativas, edad y estancia, se midieron en años y días, respectivamente. El resto de variables presumiblemente predictoras se trataron como cualitativas dicotómicas (presencia o ausencia).

Además de esas variables referidas, que pudieran comportarse como factores de riesgo, se recogieron los diagnósticos agrupados de ingreso, codificados por la CIE-9⁽³⁵⁾, y los microorganismos y grupos de microorganismos responsables de las infecciones clasificados, siguiendo los criterios del Manual of Clinical Microbiology^(36,37), en cocos, bacilos (Gram positivos y Gram negativos) y hongos. Para caracterizar aún más a los pacientes, se recogió también información sobre el empleo de otras técnicas diagnósticas y/o terapéuticas (broncoscopia, fibrogastroscoopia, colonoscopia, sondaje nasogástrico) y sobre variables relacionadas con los tipos de alta (mejoría, traslado y gravedad extrema o muerte).

SOPORTE INFORMÁTICO.-

En la fase de recogida de datos se utilizó para la grabación de los mismos la aplicación Dbase IV.

Para su posterior tratamiento y análisis, se procedió a transformar la base de datos en otra de formato Statistical Package for Social Sciences software (SPSS), utilizándose para efectuar el análisis univariado, el análisis bivariado y el análisis multivariado por regresión logística la versión 10 de esa aplicación estadística.

ANÁLISIS DE LOS DATOS.-

Efectuamos un primer análisis univariado a fin de conocer la distribución de frecuencias de las variables de interés, relacionadas tanto con la infección nosocomial como con la infección de la comunidad, y de hacer una primera caracterización de las infecciones nosocomiales y de las infecciones más frecuentes en cada grupo diagnóstico, además de calcular las medidas de frecuencia a estudiar.

A continuación se efectuó un análisis bivariado centrado en las infecciones hospitalarias, en el que se cruzaron esas infecciones con las variables con las que era plausible que existiese relación de dependencia, a fin de observar si existía asociación estadística.

Para finalizar realizamos un análisis multivariante por regresión logística de los cuatro tipos de infección nosocomial que fueron más frecuentes, introduciendo como variable dependiente cada tipo de infección y como variables independientes aquéllas que según la literatura consultada se comportan como factores predictores de riesgo.

MÉTODO ESTADÍSTICO Y MEDIDAS EPIDEMIOLÓGICAS.-

Análisis univariado.-

Para las variables cualitativas se realizó una distribución de frecuencias absolutas y relativas (en porcentaje).

Las variables continuas se caracterizaron en función de sus medidas de tendencia central, empleándose la media cuando la distribución fue simétrica y la mediana cuando fue asimétrica, utilizándose para decidir la simetría el coeficiente de asimetría de Pearson^(38,39,40). En los casos en que se decidió utilizar la media, utilizamos como medida de dispersión la desviación estándar.

Como medida de frecuencia epidemiológica de riesgo de adquisición de infección utilizamos la Incidencia Acumulada⁽³⁴⁾, proporción calculada mediante el cociente entre el número de infecciones aparecidas durante el tiempo que dura el estudio y el número total de pacientes en riesgo de contraer la infección.

Al tratarse de un estudio de seguimiento tipo cohorte dinámica, empleamos como medida de frecuencia epidemiológica de la infección la Densidad de Incidencia⁽³⁴⁾, tasa que es el cociente entre el número de infecciones de una determinada localización y las personas-tiempo a riesgo para esa infección. Para el cálculo del denominador de esa tasa se determinaron los tiempos de exposición, desde el inicio a la finalización de la misma para los pacientes que no desarrollaron los efectos de interés (infecciones), y desde el inicio hasta la aparición de la infección en los que sí las adquirieron, teniéndose en cuenta, pues, que el paciente dejaba de estar a riesgo cuando desarrollase la infección en estudio y desechándose la posibilidad de que un paciente pudiera adquirir una infección de la misma localización más de una vez, en base a que, para muchas aplicaciones epidemiológicas se descarta, bien por convención o por motivos biológicos, que una misma persona adquiriera una enfermedad más de una vez⁽⁴¹⁾.

Análisis bivariado.-

Para las variables cualitativas empleamos test de la χ^2 de Pearson, con el test exacto de Fisher cuando al menos un valor esperado fue menor de 5, a fin de conocer si existía o no asociación⁽⁴²⁾, estableciéndose la significación estadística para un error α de 0,05. Como medida epidemiológica de asociación utilizamos el

Riesgo Relativo, como sinónimo en nuestro caso de Razón de Riesgos, y su intervalo de confianza al 95%^(34 y 42).

Para las variables cuantitativas utilizamos el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney⁽⁴³⁾, ya que, según comprobamos por el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov⁽⁴⁴⁾, en ninguno de los casos las variables se distribuyeron según una normal, estableciéndose un nivel de significación de 0,05.

Las variables con las que cruzamos los diferentes tipos de infección fueron, de manera global, la edad, el sexo, la estancia, la exposición a tratamiento con inmunosupresores, la exposición a tratamiento con radioterapia, la nutrición parenteral y la neutropenia, y de manera específica la exposición a vías venosas (periférica y centrales) en el caso de la infección relacionada con el catéter, y la exposición a sonda uretral en el caso de la infección urinaria.

Análisis multivariante.-

Para estudiar la relación existente entre la infección y una serie de variables hipotéticamente relacionadas se utilizó el método de regresión logística. Este método matemático permite conocer la posible dependencia que pueda tener, de un conjunto de variables, la probabilidad de que se produzca cierto acontecimiento expresado por un valor de la variable de respuesta o dependiente dicotómica.

La regresión logística permite, pues, conocer la probabilidad condicional de que un individuo esté infectado dado que posea diferentes características.

En este caso, las posibles variables explicativas serían, de forma general la edad, el sexo, la neutropenia, el tratamiento inmunosupresor y el tratamiento con radioterapia y el tratamiento con nutrición parenteral, y con carácter específico la exposición a vías venosas (periférica y centrales) para el modelo efectuado para la infección relacionada con el catéter, y la sonda uretral en el modelo realizado para la infección urinaria. Las variables de respuesta son cada uno de los tipos de infección, dicotomizadas en infectado/no infectado.

Una vez seleccionadas las variables a incluir en el modelo se aplicó la técnica Stepwise o paso a paso. En esta técnica se decide en cada paso la inclusión o exclusión de una variable en función del cambio experimentado en la razón de máxima verosimilitud. El algoritmo utilizado ha sido de inclusión hacia delante (forward) y de eliminación hacia atrás (backward)⁽⁴⁵⁾.

Dado el carácter cualitativo de muchas variables se hizo necesario darle un tratamiento especial para incluirlas entre las covariables, por lo que se procedió a crear variables "dummy" o variables de diseño. El exponencial del coeficiente correspondiente a una de las variables dummy estima la magnitud en que aumenta el riesgo de tener la condición asociada al caso en que dicha variable dummy vale uno, respecto del que se supone tener la condición que se haya

adoptado como referencia, que es aquella que corresponde al caso en que todas las variables dummy valen cero, cuando se mantienen constantes el resto de las covariables.

Establecimos un valor de significación por debajo del cual se incluiría a una variable en el modelo; en nuestro caso se decidió situar el límite para la inclusión en un valor de significación estadística de 0,05. Establecimos igualmente un valor de exclusión de 0,1.

El resultado final de los modelos de regresión expresa la razón de riesgos como una Odds Ratio y su intervalo de confianza. En nuestro caso se estableció un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

RESULTADOS

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.-

De los 1.044 pacientes el 53,6% fueron hombres.

La edad media de los pacientes fue de 46,97 años (DE: 20,20); en los hombres de 45,61 años (DE: 20,25) y en las mujeres de 48,54 años (DE: 20,04), edades medias, como podemos observar, muy parecidas en ambos sexos.

El 50% de los pacientes tuvo una estancia por debajo de 14 días.

GRUPOS DIAGNÓSTICOS Y MOTIVOS DE ALTA.-

Grupos diagnósticos:

Los diagnósticos de ingreso, agrupados en categorías, están reflejados en la tabla 1. Los diagnósticos que vemos en dicha tabla agrupados en la categoría "otros", son patologías que se encontraron con una frecuencia muy escasa. Exactamente se trató de:

- Enfermedades de los glóbulos blancos (3 casos).
- Otras leucemias (2 casos)
- Paraproteinemia monoclonal (1 caso)
- Otros diagnósticos agrupados como "varios" (6 casos).

Grupo Diagnóstico	Frecuencia	%
Linfoma No Hodgkin	147	14,1
Linfoma de Hodgkin	54	5,2
Mieloma	108	10,3
Leucemia Linfoide Aguda	104	10,0
Leucemia Linfoide Crónica	92	8,8
Leucemia Mieloide Aguda	136	13,0
Leucemia Mieloide Crónica	62	5,9
Anemia no Aplásica	90	8,6
Anemia Aplásica	74	7,1
Trastorno de la Coagulación	92	8,8
Púrpuras	73	7,0
Otros	12	1,1
Total	1.044	100

Tabla 1. Diagnósticos de ingreso agrupados

Motivos de alta:

La mayoría de las altas se produjo por mejoría, siendo por gravedad extrema o muerte un 8,5%, como podemos observar en la tabla 2.

Motivo del alta	Frecuencia	%
Mejoría	917	87,8
Gravedad o Muerte	89	8,5
Traslado	38	3,7
Total	1.044	100

Tabla 2. Motivo de alta

PROCEDIMIENTOS REALIZADOS.-

Entre los procedimientos a los que estuvieron sometidos los pacientes, deben destacarse la cateterización venosa periférica (62,6% de los pacientes), los catéteres centrales de distintos tipos y lugares de inserción (26,7% de pacientes con catéteres tipo Hickman, 19,3% de pacientes con catéteres centrales de inserción periférica -drum-, y, ya con menor frecuencia, el 6,4%, el 2,5% y el 0,4% de pacientes con vías venosas centrales insertadas, respectivamente, en femoral, subclavia y yugular) y el sondaje uretral, al que estuvieron sometidos el 11,3% de los pacientes ingresados. Con muy baja frecuencia se efectuaron otros procedimientos (fibrogastroscofia en el 3,4%, broncoscopia en el 1,5%, colonoscopia en otro 1,5% y sondaje nasogástrico en el 1,4% de los pacientes).

TRASPLANTES.-

Los trasplantes efectuados a los pacientes ingresados en el periodo de estudio fueron Trasplante Alogénico de Médula Ósea (6,7% de los pacientes), Trasplante Autólogo de Sangre Periférica (5% de los pacientes), y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (2,8% de los pacientes).

OTROS TRATAMIENTOS.-

Los pacientes fueron tratados con radioterapia y con fármacos inmunosupresores. En orden decreciente de frecuencia, los porcentajes de pacientes tratados fueron el 36% con inmunosupresores y el 4,8% con radioterapia.

Además, un 16,1% de los pacientes recibieron tratamiento con nutrición parenteral.

NEUTROPENIA.-

De los pacientes ingresados, el 39,8% presentaron neutropenia de 500 o menos neutrófilos/mm³. La neutropenia se encontró en el 76,5% de los pacientes que adquirieron alguna infección nosocomial y en el 31,4% de los que no desarrollaron infección nosocomial. El 62,8% de los pacientes que desarrollaron al menos una infección hospitalaria, tuvieron neutropenia anterior a la aparición de la infección.

FRECUENCIA DE INFECCIONES DE LA COMUNIDAD Y HOSPITALARIAS.-

Encontramos un total de 295 infecciones que se produjeron en 226 pacientes (casos con infección). Las 31 de la comunidad en 30 pacientes (el

2,9% de los pacientes padecía una infección que estaba presente en el momento del ingreso) y las 264 nosocomiales en 196 pacientes.

La Incidencia Acumulada (I.A.), en porcentaje, de infección nosocomial fue 25,3% y la de pacientes con infección nosocomial 18,8%. La Densidad de Incidencia (D.I.) de Infección Nosocomial fue 12,25/1.000 pacientes-día).

Las 295 infecciones se describen según su localización (sitio) y origen (comunitario o nosocomial) en las tablas 3 y 4 y en la figura 1.

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	13	41,9
Gastrointestinal	6	19,4
Urinaria	5	16,1
Otras localizaciones	4	12,9
Bacteriemia secundaria	2	6,5
Piel	1	3,2
Total	31	100

Tabla 3. Infecciones de la comunidad por sitio de infección

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	86	32,6
Relacionada con el catéter	72	27,3
Urinaria	25	9,4
Gastrointestinal	24	9,1
Neumonía	15	5,7
Otras localizaciones	15	5,7
Bacteriemia secundaria	13	4,9
Piel y tejidos blandos	13	4,9
Empiema	1	0,4
Total	264	100

Tabla 4. Infecciones nosocomiales por sitio de infección

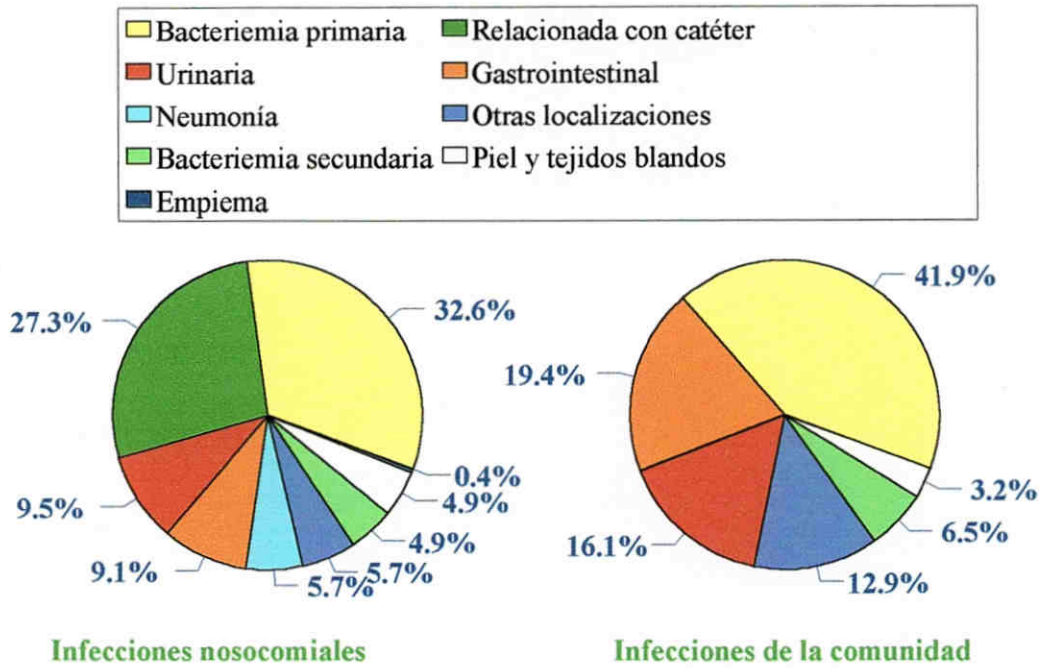


Figura 1. Distribución por sitios de las infecciones de la comunidad y nosocomiales

Como podemos observar, llama la atención el hecho de la alta frecuencia de bacteriemia primaria, tanto en la infección de origen nosocomial (32,6% de las nosocomiales) como en la infección de la comunidad (41,9% de ellas). En la infección hospitalaria tienen también una frecuencia digna de ser resaltada las infecciones relacionadas con el catéter (27,3% de las hospitalarias).

Según el sexo, la edad y la estancia, las infecciones de la comunidad y las hospitalarias se describen en la tabla 5.

Pacientes con infección	N	Hombre	Mujer	Edad Media	Estancia días (Mediana)
Comunitaria	30	15 (50%)	15 (50%)	52,33 (DE: 18,92)	12,5
Nosocomial	196	115 (58,7%)	81 (41,3%)	40,96 (DE: 19,92)	33,5
Total	226	130 (57,5%)	96 (42,5%)	42,26 (DE: 20,14)	31,0

Tabla 5. Sexo, edad y estancia en los pacientes con infección

INFECCIONES NOSOCOMIALES.-

Las infecciones nosocomiales se caracterizaron de la siguiente forma:

Bacteriemia primaria:

Se encontraron 86 bacteriemias primarias (32,6% de las infecciones nosocomiales). La D.I. de esas infecciones fue 4,4 /1.000 pacientes-día y la I.A. del 8,24%. La edad media de los pacientes con bacteriemia primaria fue de 43,63 días (DE: 17,52). El 50% de los pacientes tuvo una estancia menor de 34,5 días. Un 83,7% de los pacientes recibieron tratamiento con fármacos inmunosupresores, un 46,5% nutrición parenteral y un 5,8%, radioterapia.

En las bacteriemias primarias encontramos neutropenia en el 69,67% de las ocasiones.

En la tabla 6 podemos observar que los microorganismos más frecuentemente implicados en la bacteriemia primaria de origen nosocomial fueron *Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo*, cultivado en el 27,9%

infecciones, *Escherichia coli*, que fue cultivado en el 24,4% de las infecciones y *Staphylococcus spp*, cultivado en el 11,6%. En 1 caso no crecieron gérmenes en el cultivo.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	24	27,9
<i>Escherichia coli</i>	21	24,4
<i>Staphylococcus spp</i>	10	11,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	5,8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4	4,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	3,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3,4
<i>Streptococcus viridans</i>	3	3,4
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,2
<i>Salmonella serotipo</i>	1	1,2
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,2
<i>Pseudomona spp</i>	1	1,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,2
<i>Staphylococcus aureus meticilín-resistente</i>	1	1,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,2
<i>Corynebacterium spp</i>	1	1,2
<i>Candida spp</i>	1	1,2
<i>Listeria spp</i>	1	1,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,2
<i>Levaduras</i>	1	1,2
Sin crecimiento	1	1,2
Total	86	100

Tabla 6. Microorganismos en la bacteriemia primaria

Por grupos de gérmenes predominan los cocos Gram positivo (55,3%), seguidos por los bacilos Gram negativo (40%). Los restantes fueron hongos y bacilos Gram positivo, un 2,35% cada uno).

Infección relacionada con el catéter:

Encontramos 72 infecciones nosocomiales relacionadas con el catéter (27,3% de las nosocomiales).

La D.I. fue 3,48 infecciones/1.000 días de exposición a catéteres intravasculares y la I.A. (en relación a los 968 pacientes que tuvieron catéteres intravasculares) del 7,44%.

La edad media fue de 33,3 años (DE: 17,9). El 50% de los pacientes con esas infecciones tuvieron una estancia menor de 35 días.

Un 84,7% de los pacientes con infección relacionada con el catéter recibieron tratamiento con inmunosupresores, un 48,6% con nutrición parenteral y un 19,4% con radioterapia.

La tabla 7 muestra la proporción de catéteres intravasculares en estos pacientes, observándose el predominio del catéter tipo Hickman

Tipo de Catéter	Frecuencia	%
Catéter Hickman	64	59,2
Vía Venosa Periférica	22	20,4
Drum	11	10,2
Vía Central Femoral	6	5,6
Vía Central Subclavia	3	2,8
Vía Central Yugular	2	1,8
Total	108	100

Tabla 7. Catéteres intravasculares en pacientes con infección relacionada con el catéter

Se halló neutropenia en el 51,4 % de estas infecciones.

De las infecciones relacionadas con el catéter, 7 originaron bacteriemia secundaria.

El microorganismo más frecuente en estas infecciones fue *Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo*, que creció en el 63,9% de los cultivos, no existiendo crecimiento de gérmenes en 2 de las muestras.

La tabla 8 recoge la frecuencia de gérmenes en la infección relacionada con el catéter.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	46	63,9
<i>Corynebacterium spp</i>	5	6,9
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4	5,6
<i>Candida spp</i>	3	4,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4,2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	4,2
<i>Bacillus spp</i>	2	2,7
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,4
<i>Pseudomona spp</i>	1	1,4
<i>Staphylococcus spp</i>	1	1,4
<i>Escherichia coli</i>	1	1,4
Sin crecimiento	2	2,7
Total	72	100

Tabla 8. Microorganismos de la infección relacionada con el catéter

El grupo de microorganismos predominante fue el de los cocos Gram positivo con el 75,7%, suponiendo los bacilos Gram negativo y bacilos Gram positivo el 10% cada uno de esos grupos. El resto fueron hongos con un 4,3%.

Infección urinaria:

Se encontraron 25 infecciones urinarias nosocomiales (9,4% de las nosocomiales).

La D.I. para la infección urinaria fue 1,18 infecciones /1.000 pacientes-día de estancia y la I. A. del 2,4%.

El 44% de las infecciones urinarias se produjo en pacientes con sonda uretral, siendo la D.I. para la infección urinaria en pacientes con sonda uretral de 1,19 infecciones/1.000 pacientes-día de exposición a catéter uretral.

La edad media de los pacientes con infección urinaria nosocomial fue de 45,96 años (DE: 23,05). El 50% de los mismos tuvo una estancia menor de 31 días.

El 92% de los pacientes con infección urinaria estuvieron sometidos a tratamiento con radioterapia, un 36% a nutrición parenteral y un 68% a fármacos inmunosupresores.

Encontramos neutropenia previa a la infección en el 40% de estas infecciones.

De las infecciones urinarias nosocomiales, 2 fueron origen de bacteriemia secundaria.

El microorganismo más frecuentemente implicado en la infección urinaria fue *Escherichia coli*, cultivado en el 40% de los casos; en 1 cultivo no crecieron gérmenes.

En la tabla 9 se observa la frecuencia de gérmenes en la infección urinaria nosocomial.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Escherichia coli</i>	10	40
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	3	12
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	3	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	8
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	4
<i>Proteus mirabilis</i>	1	4
<i>Acinetobacter</i>	1	4
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4
Sin crecimiento	1	4
Total	25	100

Tabla 9. Microorganismos de la infección urinaria

En la infección urinaria predominaron los bacilos Gram negativo con un 75%. Los cocos Gram positivo supusieron el 25% restante.

Infección gastrointestinal:

Se encontraron 24 infecciones gastrointestinales hospitalarias, que representan el 9,1% del total de infecciones nosocomiales.

La D.I. de infección gastrointestinal fue 1,14 infecciones/1.000 días de estancia y la I. A. del 2.3%.

La edad media de los pacientes con infección gastrointestinal fue de 42 años (DE: 19,39). El 50% de la estancia que ocasionaron esos pacientes fue menor de 31 días. El 87,5% de los pacientes con ese tipo de infección

estuvieron sometidos a tratamiento inmunosupresor, un 54,2% a nutrición parenteral y un 16,7% a radioterapia, hallándose neutropenia previa en el 58,3% de estas infecciones.

Una de las infecciones gastrointestinales fue origen de bacteriemia secundaria.

Los microorganismos más frecuentes en la infección gastrointestinal fueron *Candida spp*, cultivado en el 25% de las infecciones, *Campylobacter jejunii* y *Clostridium spp*, cultivados en cada uno de ellos en el 20,8% de las infecciones y *Salmonella serotipo*, que creció en el 16,6% de los cultivos.

La frecuencia de gérmenes en la infección de la gastrointestinal nosocomial aparece reflejada en la tabla 10.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Candida spp</i>	6	25,0
<i>Campylobacter jejunii</i>	5	20,8
<i>Clostridium spp</i>	5	20,8
<i>Salmonella serotipo</i>	4	16,6
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	1	4,2
<i>Streptococcus grupo D no enterococo</i>	1	4,2
<i>Streptococcus viridans</i>	1	4,2
Cultivo polimicrobiano	1	4,2
Total	24	100

Tabla 10. Microorganismos en la infección gastrointestinal

Como podemos observar predominaron, los bacilos Gram negativo con el 39,1% de los cultivos, seguidos de los hongos (26,1%) y de los bacilos Gram positivo (21,8%), suponiendo los cocos Gram positivo un 13%.

Neumonía:

Encontramos 15 neumonías nosocomiales (5,7% de las infecciones nosocomiales). La D.I. de neumonía fue de 0,7 infecciones/1.000 días de estancia y la I.A. del 1,4%.

La edad media de los pacientes fue de 53,2 años (DE: 17,03), siendo el 50% de la estancia ocasionada por los mismos menor de 24 días.

El 60% de estos pacientes estuvieron sometidos a los tratamiento con fármacos inmunosupresores, un 40% a nutrición parenteral y un 6,7% a tratamiento con radioterapia.

En el 46,7% de las neumonías existió neutropenia previa a la infección.

Los microorganismos más frecuentemente implicados en esas infecciones fueron *Candida spp* y *Pneumocistis carinii*, cultivados en 4 (26,6%) y 3 (20%) de las neumonías, respectivamente. En 1 caso no hubo crecimiento de gérmenes.

La tabla 11 recoge la frecuencia de gérmenes en la neumonía nosocomial.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Candida spp</i>	4	26,6
<i>Pneumocistis carinii</i>	3	20,0
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2	13,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	13,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	6,7
<i>Acinetobacter</i>	1	6,7
<i>Cryptococcus</i>	1	6,7
Sin crecimiento	1	6,7
Total	15	100

Tabla 11. Microorganismos de la neumonía

Por grupos de microorganismos, el más frecuente en la neumonía nosocomial fue el de los hongos con 8 cultivos positivos (57,1%), suponiendo los bacilos Gram negativo el 28,6% y los cocos Gram positivo el 14,3%.

Infecciones de otras localizaciones:

Se encontraron 15 infecciones nosocomiales de otras localizaciones (5,7% de las infecciones nosocomiales).

La D.I. fue de 0,7 infecciones/1.000 días de estancia y la I.A. del 1,4%.

La media de edad de los pacientes con esas infecciones fue de 40 años (DE: 19,54) y su estancia fue menor de 43 días en el 50% de los casos. El 73,3% de los pacientes fueron tratados con inmunosupresores, un 46,7% con nutrición parenteral y un 20% con radioterapia.

En el 73,3% de los casos se encontró la existencia de neutropenia previa.

Una de las infecciones de otras localizaciones originó bacteriemia secundaria.

En la tabla 12 se describe la frecuencia de gérmenes en las infecciones hospitalarias de otras localizaciones, siendo *Candida spp* el microorganismo más frecuentemente implicado en ellas (46,6%).

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Candida spp</i>	7	46,6
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	2	13,2
<i>Escherichia coli</i>	1	6,7
<i>Proteus mirabilis</i>	1	6,7
<i>Campylobacter coli</i>	1	6,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	6,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	6,7
Bacilo Gram negativo no fermentador (sin identificar)	1	6,7
Total	15	100

Tabla 12. Microorganismos de las infecciones de otras localizaciones

El de los hongos fue el grupo responsable de la mayor parte de estas infecciones, con una frecuencia del 46,6%. Los restantes grupos fueron los cocos Gram positivo y los bacilos Gram negativo con un 26,7% cada uno.

Bacteriemia secundaria:

Se encontraron 13 bacteriemias secundarias nosocomiales (4,9% de las infecciones hospitalarias).

La D.I. fue de 0,61 infecciones/1.000 días de estancia y la I.A. del 1,24%.

La edad media de los pacientes fue de 32,15 días (DE: 19,07), ocasionando en el 50% de las ocasiones una estancia menor de 39 días.

De los pacientes con bacteriemia secundaria nosocomial, el 76,9% estuvieron tratados con inmunosupresores, un 38,5% con nutrición parenteral y un 23,1% con radioterapia.

En todas estas infecciones se encontró neutropenia previa.

Las bacteriemias secundarias nosocomiales siguieron a las infecciones relacionadas en la tabla 13, destacando la infección relacionada con el catéter (53,8%).

Infección de origen	Frecuencia	%
Infección relacionada con el catéter	7	53,8
Infección urinaria	2	15,4
Infección de origen sin filiar	2	15,4
Infección gastrointestinal	1	7,7
Infección de otras localizaciones	1	7,7
Total bacteriemias secundarias	13	100

Tabla 13. Infecciones primitivas en la bacteriemia secundaria

El microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo* que se cultivó en el 46,1% de las infecciones.

La frecuencia de los gérmenes implicados en la bacteriemia secundaria nosocomial se describe en la tabla 14.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	6	46,1
<i>Escherichia coli</i>	1	7,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7,7
<i>Pseudomona spp</i>	1	7,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	7,7
<i>Staphylococcus spp</i>	1	7,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	7,7
<i>Streptococcus viridans</i>	1	7,7
Total	13	100

Tabla 14. Microorganismos en la bacteriemia secundaria

Por grupos, predominaron los cocos Gram positivo con el 77% de los cultivos, el restante 23% bacilos Gram negativo.

Infección de la piel y tejidos blandos:

Se encontraron 13 infecciones nosocomiales de la piel y tejidos blandos (4,9% de las infecciones nosocomiales).

La D.I. fue 0,61 infecciones/1.000 días de estancia y la I.A. del 1,24%.

La edad media de estos pacientes fue de 52,92 años (DE: 22,95). El 50% de la estancia fue inferior a 52 días.

El 46,2% de los pacientes fueron tratados con fármacos inmunosupresores, un 30,5% con nutrición parenteral y un 7,7% con radioterapia.

De estas infecciones, el 46,15% presentaron neutropenia.

El microorganismo que se cultivó con mayor frecuencia en la infección nosocomial de la piel y tejidos blandos fue *Staphylococcus aureus* (30,7%), describiéndose en la tabla 15 la frecuencia de gérmenes en esas infecciones.

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	30,7
<i>Xantomona</i>	2	15,4
<i>Escherichia coli</i>	1	7,7
<i>Acinetobacter</i>	1	7,7
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	7,7
<i>Staphylococcus epidermidis coagulasa negativo</i>	1	7,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	7,7
<i>Candida spp</i>	1	7,7
Cultivo polimicrobiano	1	7,7
Total	13	100

Tabla 15. Microorganismos de la infección de la piel y tejidos blandos

El de los cocos Gram positivo fue el grupo de microorganismos más frecuente (46,15%). Casi el mismo número alcanzaron los bacilos Gram negativo con un 38,5%, representando los hongos el 7,7% con 1 sólo crecimiento. Un cultivo fue polimicrobiano.

Empiema:

Se encontró 1 empiema de origen nosocomial. La infección se produjo en un paciente de 17 años, a los 74 días de hospitalización.

La D.I. para empiema fue 0,046 infecciones/1.000 días de estancia y la I.A. del 0,095%.

El paciente fue tratado con fármacos inmunosupresores y presentó neutropenia previa a la infección. No recibió radioterapia.

El microorganismo causante fue *Aspergillus spp.*

No se encontraron casos de infección intraabdominal, osteoarticular ni del sistema nervioso central.

El 58,7% del total de infecciones nosocomiales se produjeron en pacientes con neutropenia previa.

Resumen del espectro microbiológico:

En la tabla 16 se muestra el resumen, por grupos de gérmenes, del espectro microbiológico de la infección nosocomial en nuestros pacientes hematológicos. Vemos que destacan los cocos Gram positivo seguidos de los bacilos Gram negativos.

Grupo de microorganismo	Frecuencia	%
Cocos Gram positivo	130	50,5
Bacilos Gram negativo	84	32,7
Hongos	29	11,3
Bacilos Gram positivo	14	5,5
Total	257	100

Tabla 16. Espectro microbiano general en la infección nosocomial

GRUPOS DIAGNÓSTICOS E INFECCIÓN NOSOCOMIAL.-

Según el diagnóstico de ingreso las infecciones nosocomiales se distribuyeron como sigue:

Linfoma No Hodgkin:

Ingresaron 147 pacientes con Linfoma No Hodgkin (14,1% del total de ingresos), con una edad media de 47,35 años (DE: 14,49). El 50% de las estancias ocasionadas por estos pacientes fue menor de 18 días.

Se produjeron 35 infecciones nosocomiales en 23 pacientes (15,6% de los ingresos por esa patología).

La D.I. de infección nosocomial fue 9,8/1.000 pacientes-día.

En el 51% de los ingresos por esta patología existió neutropenia. En el 56,5% de los pacientes infectados la neutropenia fue previa a la aparición de la infección.

Las infecciones se distribuyeron según refleja la tabla 17, destacando por su frecuencia la aparición de bacteriemia primaria (34,3%), infección relacionada con el catéter (22,9%) e infección gastrointestinal (17,2%).

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	12	34,3
Relacionada con el catéter	8	22,9
Gastrointestinal	6	17,2
Neumonía	3	8,6
Urinaria	2	5,7
Otras localizaciones	2	5,7
Bacteriemia secundaria	1	2,8
Piel	1	2,8
Total	35	100

Tabla 17. Infecciones en el linfoma no Hodgkin

Linfoma de Hodgkin:

Ingresaron 54 pacientes con enfermedad de Hodgkin (5,17% del total de ingresos).

Su edad media fue de 38,06 años (DE: 15,32). El 50% de la estancia fue inferior a 17 días.

Se produjeron 7 infecciones nosocomiales en 6 pacientes (11,1% de los ingresos por esa patología), que supusieron una D.I. de 7,1/1.000 pacientes-día.

El 37% de los ingresos por Hodgkin presentaban neutropenia. En el 33,33% de los pacientes con infección nosocomial se encontró neutropenia previa a la misma.

El tipo de infección se refleja la tabla 18.

Infección	Frecuencia	%
Relacionada con el catéter	2	28,6
Bacteriemia primaria	2	28,6
Otras localizaciones	2	28,6
Urinaria	1	14,2
Total	7	100

Tabla 18. Infecciones en el linfoma de Hodgkin

Mieloma:

Ingresaron 108 pacientes con Mieloma (10,3% del total de ingresos) con una edad media de 53,42 años (DE: 10,81), siendo el 50% de su estancia menor de 8 días.

Se produjeron 18 infecciones nosocomiales en 14 de estos pacientes (13% del total de ingresos por esa patología).

La D.I. de infección nosocomial fue 11,7/1.000 pacientes-día.

De los ingresos por mieloma el 16,7% tuvieron neutropenia. El 57,1% de los pacientes infectados tuvieron neutropenia ante de la infección.

Las infecciones se distribuyeron según refleja la tabla 19, destacando, con un 50% la infección relacionada con el catéter.

Infección	Frecuencia	%
Relacionada con el catéter	9	50,0
Bacteriemia primaria	4	22,2
Bacteriemia secundaria	3	16,6
Neumonía	1	5,6
Piel	1	5,6
Total	18	100

Tabla 19. Infecciones en el mieloma

Leucemia Linfoide Aguda:

Ingresaron 104 pacientes (9,9% del total de ingresos) con medianas de edad y estancia de, respectivamente, 19,5 años y 25,5 días, produciéndose 44 infecciones nosocomiales en 35 pacientes (33,6% del total) lo que supuso una D.I. de 14,5/1.000 pacientes-día.

En el 72,1% de estos ingresos encontramos neutropenia. En el 65,7% de los pacientes con infecciones la neutropenia fue previa a la aparición de las mismas, que se distribuyeron según aparece en la tabla 20, destacando un predominio de la relacionada con el catéter y la bacteriemia primaria.

Infección	Frecuencia	%
Relacionada con el catéter	21	47,7
Bacteriemia primaria	13	29,6
Bacteriemia secundaria	3	6,8
Urinaria	2	4,5
Gastrointestinal	2	4,5
Piel	1	2,3
Empiema	1	2,3
Otras localizaciones	1	2,3
Total	44	100

Tabla 20. Infecciones en la leucemia linfoide aguda

Leucemia Linfoide Crónica:

Se produjeron 92 ingresos (8,8% del total de ingresos). El 50% de los pacientes tuvieron edades inferiores a 64,5 años y una estancia menor de 12 días.

En 12 pacientes aparecieron 15 infecciones (13% de los ingresos por esa patología), que supusieron una D.I. de 11,3/1.000 pacientes-día.

El 34,8% de los ingresos por leucemia linfoide crónica presentaba neutropenia. El 41,7% de los pacientes que desarrollaron infecciones nosocomiales presentaban neutropenia anterior a la infección.

La tabla 21 refleja la distribución de las infecciones que se produjeron en este grupo diagnóstico.

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	3	20,0
Gastrointestinal	3	20,0
Urinaria	3	20,0
Piel	3	20,0
Neumonía	2	13,3
Otras localizaciones	1	6,7
Total	15	100

Tabla 21. Infecciones en la leucemia linfoide crónica

Leucemia Mieloide Aguda:

Ingresaron 136 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (13% del total de ingresos) con una edad media de 48,61 años (DE: 18,02). El 50% de los pacientes tuvieron una estancia menor de 28 días.

Se produjeron 72 infecciones nosocomiales en 48 pacientes (35,3% del total de ingresos por esa patología). La D.I. de infección nosocomial fue 18,3/1.000 pacientes-día.

En el 68,4% de los ingresos por esta patología se detectó neutropenia, la cual fue previa a la infección en el 83,33% de los casos.

La distribución de las infecciones se refleja la tabla 22, donde podemos observar que destacan la bacteriemia primaria y la infección relacionada con el catéter.

Infeción	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	31	43,0
Relacionada con el catéter	14	19,4
Gastrointestinal	9	12,5
Otras localizaciones	5	6,9
Urinaria	4	5,6
Neumonía	4	5,6
Bacteriemia secundaria	3	4,2
Piel	2	2,8
Total	72	100

Tabla 22. Infecciones en leucemia mieloide aguda

Leucemia Mieloide Crónica:

Ingresaron 62 pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (5,9% del total de ingresos). Su edad media fue 41,08 años (DE: 18,2), estando la estancia por debajo de 15 días en el 50% de los casos.

En los ingresos por esta patología se produjeron 18 infecciones nosocomiales en 15 pacientes (24,2% de los ingresos). La D.I. de infección nosocomial fue 11,6/1.000 pacientes-día.

El 45,2% de esos ingresos presentaron neutropenia. Un 60% de los pacientes con infecciones eran neutropénicos antes de desarrollar aquéllas.

La distribución de las infecciones está reflejada en la tabla 23.

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	5	27,8
Relacionada con el catéter	5	27,8
Urinaria	4	22,3
Neumonía	2	11,1
Gastrointestinal	1	5,5
Bacteriemia secundaria	1	5,5
Total	18	100

Tabla 23. Infecciones en leucemia mieloide crónica

Anemia No Aplástica:

Ingresaron 90 pacientes (8,6% del total de ingresos) con medianas de edad y estancia de, respectivamente, 61,5 años y 13 días.

En los ingresos por anemia no aplástica se halló un 31,1% de casos con neutropenia. El 46,15% de los pacientes infectados tenían neutropenia previa.

Se produjo un total de 18 infecciones nosocomiales en 13 pacientes (14,4% del total de ingresos), lo cual supuso una D.I. de 17/1.000 pacientes-día.

Las infecciones nosocomiales que desarrollaron los pacientes ingresados por anemia no aplástica se distribuyeron según queda reflejado en la tabla 24.

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	5	27,7
Relacionada con el catéter	4	22,2
Urinaria	2	11,1
Bacteriemia secundaria	2	11,1
Piel	2	11,1
Gastrointestinal	1	5,6
Neumonía	1	5,6
Otras localizaciones	1	5,6
Total	18	100

Tabla 24. Infecciones en anemia no aplástica

Anemia Aplástica:

Ingresaron 74 pacientes con Anemia Aplástica (7,1% del total de ingresos) con unas medianas para su edad y su estancia que fueron, respectivamente, 63 años y 15 días.

Se produjeron 23 infecciones nosocomiales en 19 pacientes (25,7% del total de ingresos por esa patología). La D.I. de infección nosocomial fue 11,3/1.000 pacientes-día.

De los 74 ingresos por anemia aplástica el 48,6% presentaron neutropenia. Un 78,95% de los pacientes que adquirieron infección nosocomial presentaban neutropenia previa a la misma.

Las infecciones se distribuyeron según refleja la tabla 25, donde podemos observar que las más frecuentes son la bacteriemia primaria y la infección relacionada con el catéter.

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	8	34,8
Relacionada con el catéter	7	30,5
Otras localizaciones	3	13,1
Piel	2	8,7
Gastrointestinal	1	4,3
Urinaria	1	4,3
Neumonía	1	4,3
Total	23	100

Tabla 25. Infecciones en anemia aplástica

Trastornos de la coagulación:

Ingresaron 92 pacientes con trastornos de la Coagulación (8,8% del total de ingresos), 83 hombres (90,2%) y 9 mujeres (9,8%). El 50% de los pacientes tuvieron edades inferiores a 25,5 años y estancias por debajo de 4 días.

El 3,3% de los ingresos presentaron neutropenia. En el 28,6% de los pacientes con infección nosocomial tenían neutropenia anterior a la misma.

Aparecieron 5 infecciones nosocomiales en 5 pacientes (5,4% del total de esos ingresos), que supusieron una D.I. de 7/1.000 pacientes-día, distribuyéndose según la tabla 26.

Infección	Frecuencia	%
Urinaria	2	40
Bacteriemia primaria	1	20
Relacionada con el catéter	1	20
Neumonía	1	20
Total	5	100

Tabla 26. Infecciones en trastornos de la coagulación

Púrpuras:

Ingresaron 73 pacientes con Púrpuras (7% del total de ingresos) La edad de los pacientes fue inferior a los 58 años en el 50% de los casos y la estancia ocasionada por los mismos estuvo en la mitad de los casos por debajo de los 10 días. Se produjeron 6 infecciones nosocomiales en 4 pacientes (5,5% del total

de ingresos por esa patología). La D.I. de infección nosocomial fue 6/1.000 pacientes-día. Las infecciones se distribuyeron según refleja la tabla 27.

Infección	Frecuencia	%
Bacteriemia primaria	2	33,3
Urinaria	2	33,3
Relacionada con el catéter	1	16,7
Gastrointestinal	1	16,7
Total	6	100

Tabla 27. Infecciones en púrpuras

En el 5,5% de los ingresos por esta patología se encontró neutropenia, pero ninguna de las infecciones apareció en pacientes neutropénicos.

Enfermedades de los Glóbulos Blancos:

Ingresaron 3 pacientes con Enfermedades de los Glóbulos Blancos (0,29% del total de ingresos), todos ellos mujeres, con edades de 23, 50 y 73 años, y que ocasionaron estancias de 7, 26 y 30 días. No se produjeron infecciones nosocomiales en estos pacientes.

Paraproteinemia Monoclonal:

Ingresó 1 paciente con Paraproteinemia Monoclonal (0,09% del total de ingresos) con 25 años que estuvo ingresado 26 días y no adquirió infección nosocomial durante su ingreso.

Otras Leucemias:

Ingresaron 2 pacientes con otras Leucemias (0,19% del total de ingresos), con edades de 74 años y 77 años, cuyas estancias respectivas fueron de 33 y 30 días. Uno de los pacientes adquirió 2 infecciones nosocomiales (1 urinaria y 1 de la piel).

Varios:

Con otros diagnósticos no agrupables en las categorías anteriores ingresaron 6 pacientes (0,6% del total de ingresos), con edades de 39, 67, 68, 72 y 75 años; sus estancias fueron de 8, 12, 20, 21, 36 y 48 días. Se produjo 1 infección nosocomial urinaria.

En el análisis bivariado, los resultados para cada localización de infección hospitalaria fueron los siguientes:

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA BACTERIEMIA PRIMARIA.-

Se exploró la posible asociación con la edad, el sexo, la estancia, la exposición a radioterapia, la exposición a tratamiento inmunosupresor, la existencia de neutropenia previa a la infección, y el tratamiento con nutrición parenteral.

Encontramos diferencia estadísticamente significativa con la estancia ($p < 0,001$) en el sentido de una mayor estancia en el grupo de los pacientes infectados, con el tratamiento con inmunosupresores ($p < 0,001$) con mayor riesgo de infección entre los que recibieron tratamiento (RR = 8,81; IC_{95%}: 4,76-16,6), con la presencia de neutropenia ($p < 0,001$), con mayor riesgo entre los pacientes neutropénicos (RR = 6; IC_{95%}: 3,62-10) y con la nutrición parenteral ($p < 0,001$) con más riesgo en los pacientes que la reciben (RR = 5,64; IC_{95%}: 3,46-9,19).

No encontramos diferencia significativa ($p > 0,05$) con la edad, el sexo ni el tratamiento con radioterapia.

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA INFECCIÓN RELACIONADA CON EL CATÉTER.-

Exploramos la posible asociación con la edad, el sexo, la estancia, la exposición a radioterapia, la exposición a tratamiento Inmunosupresor, la presencia de neutropenia previa a la infección, la exposición a vías venosas

(centrales y periférica) y, finalmente, con el tratamiento con nutrición parenteral.

La diferencia fue significativa con el sexo ($p = 0,021$) con mayor riesgo en los hombres ($RR = 1,8$; $IC_{95\%}: 1,06-3,07$), el tratamiento con radioterapia ($p < 0,001$) encontrándose mayor riesgo entre los tratados ($RR = 6,28$; $IC_{95\%}: 3,03-12,85$), la exposición a catéter venoso de Hickman ($p < 0,001$) con mayor riesgo en los portadores de ese catéter ($RR = 24,5$; $IC_{95\%}: 11,5-53,7$), la presencia de vía venosa periférica ($p < 0,001$) en el sentido de un menor riesgo de infección en los pacientes con ese tipo de vía ($RR = 0,24$; $IC_{95\%}: 0,14-0,41$), el tratamiento con nutrición parenteral ($p < 0,001$) con más riesgo de infección entre los que lo recibieron ($RR = 5,97$; $IC_{95\%}: 3,53-10,1$), la vía central yugular ($p = 0,026$) con más riesgo en los expuestos a ese tipo de cateterización central ($RR = 13,8$; $IC_{95\%}: 1,4-139$), la exposición a tratamiento con inmunosupresores ($p < 0,001$), en el sentido de un mayor riesgo de infección en los pacientes tratados ($RR = 9,26$; $IC_{95\%}: 4,65-18,9$), la existencia de neutropenia ($p < 0,001$) con mayor riesgo de infección en los pacientes neutropénicos ($RR = 2,81$; $IC_{95\%}: 1,69-4,67$), la edad ($p < 0,001$) con una edad media más baja en los infectados y la estancia ($p < 0,001$) con mayor estancia media en el grupo de infectados.

No hubo diferencia significativa con la exposición a vía central femoral ni subclavia, ni con la exposición a vía central de inserción periférica (drum).

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA INFECCIÓN URINARIA.-

Se investigó la posible asociación de la infección urinaria con la edad, el sexo, la estancia, la exposición a radioterapia, la exposición a tratamiento inmunosupresor, la presencia de neutropenia, el tratamiento con nutrición parenteral y la exposición a sonda uretral, encontrándose diferencia significativa con la presencia de sonda uretral ($p < 0,001$) con mayor riesgo de infección entre los portadores de la misma ($RR = 6,7$; $IC_{95\%}: 2,76-16,15$), el tratamiento con inmunosupresores ($p = 0,005$) con un mayor riesgo de infección entre los tratados ($RR = 3,18$; $IC_{95\%}: 1,28-8,11$), el tratamiento con nutrición parenteral ($p = 0,012$) en el sentido un menor riesgo de infección entre los que recibieron tratamiento ($RR = 0,33$; $IC_{95\%}: 0,13-0,82$) y la estancia ($p < 0,001$) con mayor estancia media en el grupo de los pacientes con esas infecciones.

No encontramos diferencia significativa ($p > 0,05$) con el sexo, la edad, el tratamiento con radioterapia ni con la neutropenia anterior a la infección.

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA INFECCIÓN GASTROINTESTINAL.-

Estudiamos la posible asociación de estas infecciones con la edad, el sexo, la estancia, la exposición a radioterapia, la exposición a tratamiento inmunosupresor, la existencia de neutropenia y el tratamiento con nutrición parenteral.

Hallamos diferencia significativa entre la infección gastrointestinal nosocomial y el tratamiento con inmunosupresores ($p < 0,001$) en el sentido de un mayor riesgo de infección entre los pacientes tratados ($RR = 10,67$; $IC_{95\%}$: 3-45,2), la presencia de neutropenia ($p < 0,001$) con más riesgo de infección en los pacientes neutropénicos ($RR = 3,97$; $IC_{95\%}$: 1,64-9,74), la radioterapia ($p = 0,024$) con mayor riesgo entre los que la recibieron ($RR = 4,23$; $IC_{95\%}$: 1,17-13,85), el tratamiento con nutrición parenteral ($p < 0,001$) con un menor riesgo de infección entre los pacientes que recibieron ese tratamiento ($RR = 0,15$; $IC_{95\%}$: 0,06-0,84) y la estancia ($p < 0,001$) en el sentido de una mayor estancia en los casos con infección, no encontrándose diferencia significativa con el sexo ni la edad.

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA NEUMONÍA.-

Se exploró la posible asociación con la edad, el sexo, la estancia, el tratamiento con inmunosupresores, el tratamiento con nutrición parenteral, la presencia de neutropenia y el tratamiento con radioterapia.

Encontramos diferencia significativa con la estancia ($p = 0,001$) con una estancia media más prolongada en los pacientes con esa infección, y con el tratamiento con nutrición parenteral ($p = 0,022$) en el sentido de un menor riesgo de neumonía entre los que recibieron tratamiento ($RR = 0,28$; $IC_{95\%}$: 0,09-0,9).

No encontramos diferencia significativa con la edad, el sexo, el tratamiento inmunosupresor, la radioterapia ni con la presencia de neutropenia previa.

ANÁLISIS BIVARIADO DE OTRAS INFECCIONES.-

Se investigó la posible asociación con la edad, el sexo, la estancia, el tratamiento con nutrición parenteral, el tratamiento con inmunosupresores, la presencia de neutropenia y el tratamiento con radioterapia.

Encontramos diferencia significativa entre la aparición de otras infecciones y el tratamiento con nutrición parenteral ($p = 0,005$) en el sentido de un riesgo mayor de infección entre los que recibieron ese tratamiento ($RR = 4,72$; $IC_{95\%}: 1,52-14,53$), el tratamiento con radioterapia ($p = 0,031$) con un mayor riesgo entre los receptores de ese tipo de tratamiento ($RR = 5,22$; $IC_{95\%}: 1,13-20,8$), el tratamiento con inmunosupresores ($p = 0,012$) con más riesgo entre los pacientes tratados ($RR = 4,1$; $IC_{95\%}: 1,3-12,9$), la existencia de neutropenia ($p < 0,001$) con mayor riesgo de infección en los pacientes con neutropenia ($RR = 7,9$; $IC_{95\%}: 2,5-24,9$) y la estancia ($p < 0,001$), y no la encontramos con el sexo ni la edad.

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA BACTERIEMIA SECUNDARIA.-

Se estudió la posible asociación de bacteriemia secundaria con la edad, el sexo, la estancia, el tiempo de tratamiento con nutrición parenteral, el tratamiento con inmunosupresores y el tratamiento con radioterapia. No se exploró la existencia de neutropenia previa ya que ese factor se encontró en el 100% de los pacientes con este tipo de infección.

Se encontró diferencia significativa con el tratamiento con radioterapia ($p = 0,021$) en el sentido de un mayor riesgo de infección entre los pacientes tratados ($RR = 6,28$; $IC_{95\%}: 1,32-25,9$), el tratamiento con inmunosupresores ($p = 0,01$) con más riesgo en los que recibieron tratamiento ($RR = 4,95$; $IC_{95\%}: 1,35-18,1$), la edad ($p = 0,011$) presentando una menor edad media los infectados y la estancia ($p < 0,001$) con una mayor estancia media en el grupo de los pacientes con infección.

No encontramos diferencia significativa ($p > 0,05$) con el sexo ni con el tratamiento con nutrición parenteral.

ANÁLISIS BIVARIADO DE LA INFECCIÓN DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS.-

Investigamos la asociación con la edad, el sexo, la estancia, el tratamiento con nutrición parenteral, el tratamiento con inmunosupresores, la existencia de neutropenia y el tratamiento con radioterapia, encontrándose

diferencia significativa con la estancia ($p < 0,001$) en el sentido de una mayor estancia media en los pacientes con infección de la piel.

No encontramos, sin embargo, diferencia significativa con el sexo, el tratamiento con nutrición parenteral, el tratamiento con radioterapia, el tratamiento con inmunosupresores, la presencia de neutropenia ni la edad.

ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS CASOS CON INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN CONJUNTO.-

Como "caso con infección nosocomial" se consideró a cada uno de los 196 pacientes que adquirieron al menos una infección, explorándose la posible asociación con la edad, el sexo, la estancia, el tratamiento con inmunosupresores, la existencia de neutropenia previa a la infección, el tratamiento con radioterapia y el tratamiento con nutrición parenteral.

Encontramos diferencia significativa con el tratamiento con radioterapia ($p < 0,001$) con un mayor riesgo de infección en los pacientes que recibieron ese tratamiento (RR = 3,46; IC_{95%}: 1,85-6,44), el tratamiento inmunosupresor ($p < 0,001$) con mayor riesgo entre los tratados (RR = 6,28; IC_{95%}: 4,4-8,9), la presencia de neutropenia ($p < 0,001$) con un riesgo más elevado en los pacientes que presentaban neutropenia (RR = 3,5; IC_{95%}: 2,51-4,89), el tratamiento con nutrición parenteral ($p < 0,001$) con un riesgo más elevado entre aquellos que lo recibieron (RR = 6,35; IC_{95%}: 4,35-9,27), la edad

($p < 0,001$) con menor edad media entre los infectados y la estancia ($p < 0,001$) con una estancia media más prolongada en los pacientes que adquirieron infección nosocomial.

No encontramos diferencia significativa con el sexo.

Las tablas 28 y 29 muestran el resumen de los resultados de significación y asociación del análisis bivariado.

	Nivel de Significación (p) para cada localización de infección								
	Bacteriemia Primaria	Relacionada Catéter	Urinaria	Gastrointestinal	Bacteriemia Secundaria	Piel	Neumonía	Otras	Casos en conjunto
Edad	NS	<0,001	NS	NS	0.011	NS	NS	NS	<0,001
Estancia	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0.001	<0,001	<0,001
Sexo	NS	0.021	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Tratamiento Inmunosupresor	<0,001	<0,001	0.005	<0,001	0.01	NS	NS	0.012	<0,001
Neutropenia	<0,001	<0,001	NS	<0,001	NE	NS	NS	<0,001	<0,001
Radioterapia	NS	<0,001	NS	0.024	0.021	NS	NS	0.031	<0,001
Nut. Parenteral	<0,001	<0,001	0.012	<0,001	NS	NS	0.022	0.005	<0,001
Hickman	NE	<0,001	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Via Periferica	NE	<0,001	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Femoral	NE	NS	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Yugular	NE	0.026	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Subclavia	NE	NS	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Drum	NE	NS	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Sonda Uretral	NE	NE	<0,001	NE	NE	NE	NE	NE	NE

NE=No Explorada; NS=No Significativa

Tabla 28. Resumen del nivel de significación en el análisis bivariado (test de la χ^2 para las variables dicotómicas y test de la U de Mann Whitney para las continuas).

	RR e Intervalo de Confianza al 95% para la asociación entre variables de riesgo y cada localización de infección																	
	Bacteriemia Primaria		Relacionada Catéter		Urinaria		Gastrointestinal		Bacteriemia Secundaria		Piel		Neumonía		Otras		Casos en conjunto	
	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%	RR	IC95%
Sexo	NA		1,8	1,06-3,07	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
Tratamiento Inmunesupresor	8,81	4,76-16,6	9,26	4,65-18,9	3,18	1,28-8,11	10,67	3-45,2	4,95	1,35-18,1	NA		NA		4,1	1,2-15,3	6,28	4,4-8,9
Neutropenia	6	3,62-10	2,81	1,69-4,67	NA		3,97	1,64-9,74	NE		NA		NA		7,9	2,5-24,9	3,5	2,51-4,89
Radioterapia	NA		6,28	3,03-12,85	NA		4,23	1,17-13,85	6,28	1,32-25,9	NA		NA		5,22	1,13-20,8	3,46	1,85-6,44
Nut. Parenteral	5,64	3,46-9,19	5,97	3,53-10,1	0,33	0,13-0,82	0,15	0,06-0,84	NA		NA		0,28	0,09-0,9	4,72	1,52-14,53	6,35	4,35-9,27
Hickman	NE		24,5	11,5-53,7	NE		NE		NE		NE		NE		NE		NE	
Via Periferica	NE		0,24	0,14-0,41	NE		NE		NE		NE		NE		NE		NE	
Femoral	NE		NA		NE		NE		NE		NE		NE		NE		NE	
Yugular	NE		13,8	1,4-139	NE		NE		NE		NE		NE		NE		NE	
Subclavia	NE		NA		NE		NE		NE		NE		NE		NE		NE	
Drum	NE		NA		NE		NE		NE		NE		NE		NE		NE	
Sonda Uretral	NE		NE		6,7	2,76-16,15	NE		NE		NE		NE		NE		NE	

NE=No Explorada; NA=No existe asociación

Tabla 29. Resumen de las asociaciones en el análisis bivariado. Riesgo relativo e intervalos de confianza al 95%

VARIABLES INCLUIDAS EN LOS MODELOS MULTIVARIANTES.-

Se efectuó análisis multivariante por regresión logística de las infecciones nosocomiales que fueron de más relevante frecuencia (bacteriemia primaria, relacionada con el catéter, urinaria y gastrointestinal).

En todos los modelos se incluyeron como variable independiente cuantitativa la edad (en años), y como variables independientes cualitativas dicotómicas cualitativas dicotómicas el sexo, la existencia de neutropenia previa a la infección, el tratamiento con radioterapia, el tratamiento con fármacos inmunosupresores y el tratamiento con nutrición parenteral.

En el modelo para la infección relacionada con el catéter se incluyeron, además, la exposición a vías venosas centrales (femoral, yugular, subclavia, catéter de Hickman), la exposición a vía venosa central de inserción periférica (drum) y la exposición a vía venosa periférica, también como variables pronóstico cualitativas dicotómicas, y en el modelo para infección urinaria la exposición a sonda uretral.

A continuación se exponen los modelos de regresión que mejor explicaron las infecciones referidas.

MODELO MULTIVARIANTE PARA LA BACTERIEMIA PRIMARIA.-

Variable	Coefficiente (β)	E. Estándar	Signific	O.R.	IC95%
Tratamiento Inmunosupresor	1,72	0,3	<0,0001	5,61	3,04 – 10,3
Neutropenia \leq 500	1,35	0,26	<0,0001	3,87	2,33 - 6,45
Nutrición Parenteral	1,07	0,26	0,0001	2,91	1,73 - 4,91
Constante	$\beta_0 = -4,3$	0,30	<0,0001		

Tabla 30. Modelo de regresión para bacteriemia primaria

Como podemos observar en el modelo de la tabla 30, las diferentes Odds Ratio (O.R.) que aparecen en la tabla anterior nos indican que los pacientes sometidos a tratamiento con inmunosupresores están a 5,61 veces más riesgo de adquirir una bacteriemia primaria que los no tratados. De la misma forma, los pacientes con neutropenia tienen 3,87 veces más riesgo de desarrollar esta infección que los no neutropénicos, y los tratados con nutrición parenteral 2,91 veces más riesgo que los no tratados.

MODELO MULTIVARIANTE PARA LA INFECCIÓN RELACIONADA CON EL CATÉTER.-

El modelo final se refleja en la tabla 31, en la que vemos que se comportan como factores de riesgo para esta infección el catéter de Hickman (16,5 veces mayor riesgo entre los pacientes que lo portaron), la vía central en

yugular (casi 12 veces más riesgo en los que la tuvieron insertada), el tratamiento con fármacos inmunosupresores (3,52 veces más riesgo entre los tratados) y el sexo, con casi el doble de riesgo en el sexo masculino (O.R.= 1,95).

Variable	Coefficiente (β)	E. Estándar	Signific	O.R.	IC _{95%}
Exposición a Catéter de Hickman	2,80	0,38	<0,0001	16,5	7,75 - 35,0
Exposición a Vía Yugular	2,48	1,17	0,035	11,9	1,18 - 119
Tratamiento Inmunosupresor	1,26	0,36	0,0005	3,52	1,73 - 7,18
Sexo	0,67	0,28	0,018	1,95	1,12 - 3,39
Constante	$\beta_0 = -5,44$	0,45	<0,0001		

Tabla 31. Modelo de regresión para infección relacionada con el catéter

MODELO MULTIVARIANTE PARA LA INFECCIÓN URINARIA.-

En la tabla 32 puede observarse el modelo multivariante final para la infección urinaria.

Vemos cómo la exposición a sonda uretral aumenta de forma importante el riesgo de padecer infección urinaria (O.R. = 7,58), siendo el tratamiento inmunosupresor el otro factor que explicaría estas infecciones, con 3,67 veces más riesgo de padecerlas entre los pacientes tratados.

Variable	Coefficiente (β)	E. Estándar	Signific	O.R.	IC _{95%}
Exposición a Sonda Uretral	2,02	0,42	<0,0033	7,58	3,30 - 17,4
Tratamiento Inmunosupresor	1,29	0,44	<0,0001	3,67	1,54 - 8,73
Constante	$\beta_0 = -4,9$	0,41	< 0,0001		

Tabla 32. Modelo de regresión para infección urinaria

MODELO MULTIVARIANTE PARA LA INFECCIÓN GASTROINTESTINAL.-

El modelo de regresión para esa infección quedó como aparece en la tabla 33.

Variable	Coefficiente (β)	E. Estándar	Signific	O.R.	IC _{95%}
Tratamiento Inmunosupresor	1,91	0,64	0,0028	6,77	1,93 - 23,7
Nutrición Parenteral	1,12	0,44	0,01	3,07	1,29 - 7,29
Neutropenia ≤ 500	0,95	0,43	0,028	2,59	1,11 - 6,07
Constante	$\beta_0 = -5,79$	0,61	<0,0001		

Tabla 33. Modelo de regresión para infección gastrointestinal

En esta última tabla observamos que el tratamiento inmunosupresor se comporta como factor de riesgo para la infección gastrointestinal (6,77 veces más riesgo en los pacientes tratados), así como la nutrición parenteral y la neutropenia (3,07 y 2,59 veces más riesgo, respectivamente, entre los expuestos a esos factores).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Se eligió un estudio longitudinal porque este tipo de diseño permite conocer si el factor exposición está presente antes de ocurrir el efecto (en nuestro caso, infección); no ocurre así en los estudios transversales, en los que al comparar simultáneamente la exposición y el efecto no podemos saber a ciencia cierta si aquella fue anterior a éste⁽⁴⁶⁾, sobreestimándose o subestimándose el riesgo que supone la exposición.

A pesar de que un estudio de seguimiento puede estar muy afectado por la variabilidad que se puede presentar en la medición y determinación del efecto, debido a los posibles cambios de criterios que se pueden presentar por la larga duración del estudio⁽⁴⁷⁾, pudiendo ocurrir lo mismo con la exposición, al ser la patología que estudiamos de carácter agudo, es más sensible un estudio longitudinal de incidencia que uno transversal de prevalencia para éste tipo de patología⁽⁵⁾.

Es, además, un diseño de tipo cohorte abierta, ya que la población a estudiar (pacientes que ingresan en un servicio hospitalario) es dinámica, experimentando cambios continuos (altas, nuevos ingresos...), y ese diseño permite la entrada y salida de individuos del estudio a lo largo del tiempo que dura el mismo, midiéndose la frecuencia como Densidad de Incidencia⁽³⁴⁾.

Excluimos a los donantes de médula ósea para trasplante por no ser pacientes hematológicos y no tener, por lo tanto, los factores de riesgo predictivos para la infección nosocomial que tienen aquéllos.

Las variables seleccionadas para nuestro estudio como predictoras o asociadas (como es el caso de la estancia) a las infecciones de origen nosocomial en los pacientes con patologías hematológicas están ampliamente recogidas en la literatura^(5,13,14,15,21,24,25,28,48,49,50,51,52,53,54,55,56).

La cifra de neutrófilos por debajo de la cual hemos considerado a los pacientes como neutropénicos (recuento de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$) está acorde con lo descrito por Simon et al⁽²⁴⁾, que definen a los pacientes con neutropenias por debajo de esta cifra como severamente neutropénicos y por Chanock⁽⁴⁸⁾, Engelhart et al⁽⁵⁷⁾ y González-Barca et al⁽⁵⁸⁾ quienes siguen el mismo criterio de definición de neutropenia

La mayor parte (67.62%) de los pacientes ingresados presentaban una patología neoplásica hematológica y otro 7,1% patologías con disminución de granulocitos (anemias aplásticas), lo que supone casi un 75% de enfermedades con importante inmunocompromiso. Las neoplasias hematológicas linfoproliferativas y mieloproliferativas (como el mieloma múltiple y la enfermedad de Hodgkin) producen incluso una supresión inmunológica bastante más profunda que los carcinomas⁽¹⁴⁾. Ello, ya de por sí, predispone

especialmente a estos pacientes a la adquisición de infecciones nosocomiales^(13,48,59,60,61).

Además son pacientes que reciben tratamientos que aumentan su susceptibilidad a la infección, tales como la quimioterapia antineoplásica y la radioterapia^(13,14,21,24,48). Ya observamos en los resultados, que una importante proporción de los pacientes que estudiamos recibieron tratamiento con fármacos inmunosupresores y con radioterapia.

Los pacientes hematológicos son especialmente susceptibles a la penetración de gérmenes por los catéteres intravasculares y urinarios^(14,60). En nuestra serie encontramos unos significativos porcentajes de pacientes con vías venosas cateterizadas, bien de forma periférica, bien con catéteres centrales (tipo Hickman, drum, femoral, etc), además de hallar una señalada exposición a sondaje con catéteres uretrales.

El factor de riesgo más importante encontrado por diversos autores para el desarrollo de infecciones hospitalarias en los pacientes hematológicos es la neutropenia^(24,25,28,48,49,57,62,63). Entre los pacientes que hemos estudiado, encontramos que un notable número de aquellos que adquirieron alguna infección hospitalaria tenían una neutropenia previa a la misma, con un recuento de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$, representando un porcentaje bastante menos acusado la neutropenia en los pacientes que no sufrieron esa complicación. Estos hallazgos vienen a estar próximos a los relatados en la

literatura, describiendo Simon et al, Cordonnier et al y Engelhart, que los porcentajes de pacientes con infección hospitalaria que presentaban neutropenia en sus estudios fueron del 75%, 50% y 77,3%, respectivamente^(24,49,57).

La frecuencia global de infección hospitalaria que encontramos en nuestro estudio, la expresamos como Incidencia Acumulada de infecciones en porcentaje, y la frecuencia de pacientes con al menos una infección nosocomial, como Incidencia Acumulada de pacientes infectados en porcentaje. La Densidad de Incidencia es una medida más precisa en el diseño epidemiológico de tipo cohorte abierta que hemos utilizado, al contemplar, como ya comentamos en el apartado de Material y Métodos, los días en riesgo de infección que permanecen los pacientes. Por ese motivo es también una tasa más comparable con los resultados de otros estudios que incluyen el tiempo de permanencia a riesgo de los pacientes.

La D.I. que hallamos para la infección nosocomial se encuentra en la misma esfera de la que encuentran, en sus pacientes onco-hematológicos, Coullioud et al. (11,29/1000pacientes-día)⁽²⁰⁾ y Engelhart et al. (11/1000 pacientes-día)⁽⁵⁷⁾, así como la de Simon⁽²⁴⁾ que señala una D.I. en pacientes onco-hematológicos pediátricos de 10,8/1000 pacientes-día. Marena et al⁽⁶⁴⁾ citan una D.I. algo más baja (8,96/1000 pacientes-día), pero solamente estudian pacientes trasplantados.

En la distribución de las infecciones por sitio de infección (frecuencia absoluta y frecuencia relativa por el total de infecciones), llama la atención la importante frecuencia de la bacteriemia primaria, seguida de la infección relacionada con el catéter, las infecciones urinarias y las infecciones gastrointestinales. Estos resultados se ajustan en parte con los hallados en la literatura.

Así, algunos autores coinciden en afirmar que las infecciones nosocomiales más frecuentes en los pacientes que estudiamos son las bacteriemias primarias, encontradas en estudios de seguimiento en porcentajes que varían entre el 22,7% y el 44,1%^(20,25,27,57,64), y las infecciones del tracto urinario (que nosotros encontramos en tercer lugar tras las infecciones relacionadas con el catéter), aunque éstas con rangos más amplios de unos estudios a otros (los distintos autores las cifran entre un 5 y un 36,9%, apareciendo frecuencias intermedias del 6,1%, 10,8%, 11,7%, 15,9%, 20,8%)^(20,24,25,27,57,64); como podemos observar, en general no hay una gran diferencia con la frecuencia que nosotros detectamos.

La frecuencia de bacteriemia primaria que encontramos está cercana al 27,9% que hallan Carlisle et al⁽²⁵⁾, al 26,4% de Robinson et al⁽²⁷⁾ y al 22,7% que describen Coullioud et al⁽²⁰⁾; esta última puede ser algo menor que la nuestra al incluir entre las patologías estudiadas otras neoplasias no hematológicas que pueden producir un menor grado de inmunosupresión⁽¹⁴⁾; en

hematología-oncología pediátrica, Simon⁽²⁴⁾ refiere un 20%. Son más elevados los resultados encontrados por, Marena⁽⁶⁴⁾ y Engelhart⁽⁵⁷⁾ (42,8% y 43,1%, respectivamente), pero el primero ciñe su estudio solamente a pacientes trasplantados y Engelhart no parece distinguir en su trabajo entre bacteriemia primaria y secundaria, lo cual pudiera estar aumentando artificialmente la frecuencia por la suma de ambas entidades.

Se halló una frecuencia de infección urinaria que está cercana a la que refieren en sus trabajos Marena, Robinson y Carlisle (6,1%, 10,8% y 11,7%, respectivamente)^(25,27,64) a pesar de las posibles influencias de las diferencias metodológicas que hemos descrito más arriba entre sus estudios y el nuestro.

En lo que se refiere a las infecciones relacionadas con el catéter, se encontraron pocos trabajos que incluyeran estas infecciones como tales de forma explícita en relación al resto de infecciones nosocomiales, ya que suelen describirse, bien como causa de las bacteriemias, bien en estudios dedicados exclusivamente a infecciones por determinados tipos de catéter. Carlisle et al⁽²⁵⁾ observan el 9,7% de infecciones relacionadas con el catéter (siempre en relación al total de infecciones nosocomiales) en pacientes neutropénicos. Simon et al⁽²⁴⁾ describen, en pacientes hematológicos pediátricos, un 45% de infecciones relacionadas con el catéter; por el contrario, Marena et al⁽⁶⁴⁾ citan solamente un 2% y Barton et al⁽⁶⁵⁾ un 32,5% en mujeres con trasplante de sangre periférica. Los valores, como podemos observar, difieren tanto en esos

diferentes estudios entre sí, como del encontrado por nosotros, aunque estas diferencias pudieran deberse a las variadas definiciones que se encuentran en los diferentes estudios, lo cual hace difícil comparar los resultados de los mismos, encontrando Greene hasta ocho definiciones tras la revisión de varios trabajos⁽⁶⁶⁾.

Por su parte, Albo⁽⁵⁵⁾ describe, en pacientes hematológicos, que se infectan del orden del 80,5% de los catéteres tipo Hickman y del 56,4% de otros tipos de catéteres tunelizados implantados, pero no tenemos la frecuencia en relación al resto de infecciones hospitalarias en esos pacientes por tratarse de un estudio específico para catéteres centrales tunelizados. En consecuencia, quizá sea mejor aquí comparar la D.I. global de infección relacionada con el catéter, para la que Volkow et al⁽⁶⁷⁾ refieren una tasa de 0,66 infecciones/1000 pacientes-día y Eastman et al⁽⁶⁸⁾ 2 infecciones/1000 pacientes-día (todos catéteres centrales, de los que el 89% eran tipo Hickman). Otro problema, pues, que encontramos al intentar comparar nuestros resultados con estos estudios, es que están realizados con catéteres centrales, casi todos implantados, y en nuestro trabajo nos estamos refiriendo a todo tipo de catéteres (centrales, implantados y no implantados, drum y vías periféricas).

En cuanto a las infecciones gastrointestinales, coinciden con nuestros resultados los de Simon et al⁽²⁴⁾ con un 10% de las infecciones nosocomiales,

estando cercanos los de Carlisle et al⁽²⁵⁾ que encuentra un 7,2%, y algo más bajos los de Marena et al⁽⁶⁴⁾ con un 6,1%.

Las restantes infecciones que encontramos fueron, por orden de frecuencia, las infecciones del punto de inserción del catéter, neumonías, otras infecciones, bacteriemias secundarias, infecciones de la piel y tejidos blandos y empiema.

Las frecuencias que para las infecciones del punto de inserción del catéter se encontraron en la literatura consultada son las de Carlisle⁽²⁵⁾ (9,7%) que es cercana a la nuestra. Para la neumonía, Simon⁽²⁴⁾ señala una frecuencia del 7,5%, Volkow⁽⁶⁹⁾, entre distintos años estudiados (1986-1996), un rango del 8,5-16,9% y Engelhart et al⁽⁵⁷⁾ un 34%, englobándolas, probablemente, el resto de los autores en las infecciones del tracto respiratorio^(22,27,62) por lo que no son comparables los resultados; es posible que nuestra baja frecuencia de neumonía se deba a que el diagnóstico es microbiológico (excepto en un caso en el que no crecieron gérmenes) y se hayan desechado diagnósticos puramente clínicos, radiológicos y de respuesta a tratamiento específico que pueden haber sido utilizados por algunos autores^(22,24,27,70,71).

En cuanto a las bacteriemias secundarias, encontramos referencias directas de las mismas en el trabajo de Volkow⁽⁶⁹⁾, que las cifra en el 3,8% para el año 1986, el 5,4% para 1987, el 6,9% para 1988, el 3,1% para 1989, el 2,3% para 1990, el 1,5% para 1991, el 3,1%, para los años 1992 y 1993, y el

3,8%, el 5,4% y el 3,8% para los años 1994, 1995 y 1996, respectivamente, valores, como podemos comprobar, cercanos a los nuestros, mientras que Simon⁽²⁴⁾ habla de un 32,5% en niños.

Hemos encontrado un 4,1% de infecciones de la piel en el trabajo de Marena⁽⁶⁴⁾ y un 7% en el de Carlisle⁽²⁵⁾, frecuencias tampoco muy alejadas de la nuestra.

No vamos a discutir la frecuencia del empiema debido a que sólo tuvimos un caso. En cuanto a las otras infecciones, se trata de un cajón de sastre donde posiblemente cada autor incluye aquéllas de las que ha obtenido frecuencias más bajas, por lo que cada trabajo comprende diferentes infecciones en ese grupo, haciendo imposible la comparación por su heterogeneidad.

Como ya comentamos en el apartado de Material y Métodos, los microorganismos los clasificamos en cocos, bacilos (Gram positivos y Gram negativos, en ambos casos) y hongos^(36,37).

Awidi⁽⁷²⁾, en un grupo de pacientes onco-hematológicos, refiere que el 55,7% de las infecciones fueron causadas por microorganismos Gram positivo (fundamentalmente *Staphylococcus* y *Streptococcus*) y el 44,3% por gérmenes Gram negativo (sobre todo *Escherichia coli*, enterobacterias y *Pseudomona*). En pacientes onco-hematológicos pediátricos, Simon⁽²⁴⁾ encuentra una distribución parecida para los cocos Gram positivo (54,7%) y algo más baja para los bacilos Gram negativo (14,3%) y para los hongos (4,7%), aunque sospecha otros tres

casos de aspergilosis que no puede demostrar microbiológicamente, lo cual supondría, de ser cierto, una frecuencia del 11,1% (igual a la nuestra) y algo más elevada (9,5%) para los bacilos Gram positivo; de todas formas en este trabajo hay un elevado porcentaje (16,7%) de indeterminación de microorganismos, lo que hace más dificultosa su comparación.

Vemos, pues, que en líneas generales, los resultados que se encontraron en los pacientes que estudiamos coinciden con los referidos por los distintos autores mencionados.

En pacientes neutropénicos con neoplasias, Carlisle⁽²⁵⁾ cita un 35% para los cocos Gram positivo, un 26,8% para los bacilos Gram negativo, un 22% para los hongos y un 9,4% para los bacilos Gram positivo. La alta frecuencia de infecciones fúngicas es posible que se deba al que se trata únicamente de pacientes con neutropenia, en los que el riesgo de infección por hongos está incrementado^(28,49).

En las bacteriemias primarias la distribución que encontramos es parecida a la que hemos descrito para el global de infecciones nosocomiales. En este sentido, nuestros resultados coinciden con los de Freytes et al⁽⁷¹⁾ en pacientes onco-hematológicos, que encuentran los microorganismos Gram positivo como los causantes más comunes en las bacteriemias en esos pacientes. Jugo et al⁽⁷³⁾, en pacientes hematológicos, cita como primera causa etiológica de bacteriemia a los cocos Gram positivo, seguida de los bacilos

Gram negativo. Carlisle⁽²⁵⁾ encuentra en su serie de pacientes con neutropénicos con cáncer un 54,3% de cocos Gram positivo, un 31,2% de bacilos Gram negativo, un 7,86% de hongos y un 2,85% de bacilos Gram positivo. También Oppenheim relata una situación parecida de predominio de Gram positivos (70%) en las bacteriemias adquiridas por pacientes neutropénicos⁽⁷⁴⁾ a partir de finales de los años 80, sobre todo por *staphylococcus*. En el mismo sentido que este último autor, Kitahara⁽⁶²⁾ describe un cambio en el patrón microbiológico de las bacteriemias en pacientes con cáncer en el periodo 1983-87 (comparándolo con el periodo 1978-82), con un marcado incremento de los cocos Gram positivo y un decrecimiento de los bacilos Gram negativo, lo cual, según este autor, se debería al uso de cefalosporinas de tercera generación en ese último periodo, antimicrobianos con actividad anti-pseudomona, con lo cual sobreviene un incremento de enterococos y estafilococos, al igual que un mayor aislamiento de hongos⁽⁶⁹⁾, apuntando Jugo para explicarlo los cambios en los pacientes, las enfermedades subyacentes y los agentes antimicrobianos⁽⁷³⁾.

D'Antonio y O'Connell también citan a los cocos Gram positivo como los más frecuentes agentes etiológicos en la bacteriemia primaria nosocomial, tanto en pacientes neutropénicos como en los no neutropénicos^(75,76).

En pacientes en edad pediátrica con neoplasias hematológicas, Berner et al⁽⁷⁷⁾ hallan un 72% de infecciones por gérmenes Gram positivo, sobre todo por

Streptococcus viridans (35% por este coco Gram positivo) y un 28% de infecciones por bacilos Gram negativo, y Viscoli et al⁽⁷⁸⁾ un 45% por cocos Gram positivo, un 41% por bacilos Gram negativo y un 9% por hongos.

Como podemos observar, pues, nuestros hallazgos en cuanto a la microbiología de la bacteriemia primaria están en la línea general que citan los autores para los últimos años.

En las infecciones relacionadas con el catéter encontramos un espectro microbiológico con predominio, igualmente de los cocos Gram positivo, seguidos de los bacilos Gram negativo y bacilos Gram positivo y, finalmente, los hongos. Ya hemos comentado que pocos autores incluyen la infección relacionada con el catéter explícitamente. Albo⁽⁵⁵⁾ encuentra, al igual que nosotros, que la mayoría de esas infecciones están causadas por gérmenes Gram positivo. El trabajo de Simon en niños, denota también en las mismas la hegemonía de los cocos Gram positivo sobre los bacilos Gram negativo (57,9% vs. 21%, con un 5,2% de hongos y un 15,8% de cultivos sin crecimiento bacteriano)⁽²⁴⁾. Por su parte, Viscoli refiere una importante proporción (48%) de aislamientos de microorganismos Gram negativo, que considera inusual, en las infecciones relacionadas con el catéter⁽⁷⁴⁾.

El espectro microbiológico general de las infecciones urinarias nosocomiales en pacientes hematológicos está poco definido en la literatura consultada. Berghmans et al⁽⁷⁹⁾, en Unidades de Cuidados Intensivos para

pacientes con cáncer encuentran un patrón a favor de los bacilos Gram negativo y Simon, en pacientes hematológicos pediátricos⁽²⁴⁾, dos infecciones, una de las cuales presenta un cultivo mixto de coco Gram positivo y bacilo Gram negativo y la otra un cultivo sin crecimiento. Hamzeh et al mencionan también un 85,7% de cultivos en infecciones urinarias positivos para *Escherichia coli*⁽⁸⁰⁾ lo cual, junto a las observaciones de Freytes en el sentido de que los microorganismos Gram negativo continúan siendo importantes patógenos en el tracto urinario⁽⁷¹⁾, refuerza la tesis de que el espectro microbiano en estas infecciones está dominado por los bacilos Gram negativo. Nuestros hallazgos están en esa línea.

La colitis por *Clostridium difficile* es frecuente en los pacientes con cáncer con larga estancia hospitalaria, debido, entre otros factores, a la quimioterapia antineoplásica^(81,82). El 100% de las diarreas descritas por Simon en su estudio en pacientes pediátricos hematológicos estuvieron causadas por este germen⁽²⁴⁾. Ello no debe hacernos subestimar la importancia de otras bacterias, como *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* en la etiología de la infección gastrointestinal nosocomial^(83,84). También *Candida albicans* se describe como causante de infección gastrointestinal, sobre todo tras tratamiento antibiótico⁽⁸⁵⁾, así como *Staphylococcus aureus* en pacientes con cáncer⁽⁸⁶⁾. En nuestra serie encontramos como agentes etiológicos más frecuentes en estas infecciones *Candida spp*, *Campylobacter jejunii*, *Clostridium spp* y *Salmonella*

serotipo, en definitiva predominio de bacilos Gram negativo, hongos y bacilos Gram positivo.

Las neumonías, como ya referíamos más arriba, están citadas como tales en pocos de los artículos consultados. Alude a ellas Simon, que señala, únicamente por sospecha clínico-radiológica, que sus tres casos pudieran tratarse de neumonía por *Aspergillus*, no existiendo crecimiento de gérmenes en los cultivos que se efectuaron, e insistiendo en que uno de los focos de la vigilancia de la de la infección nosocomial debe ser, particularmente, la neumonía por *Aspergillus*^(24,87). Francioli et al destacan también la importancia de ese hongo en la neumonía en pacientes neutropénicos y la importancia que ha cobrado la neumonía por *Pneumocystis carinii*, probablemente debidas a inapropiada filtración del aire, en el caso de la aspergilosis, y a inadecuadas medidas de aislamiento respiratorio en el caso del *Pneumocystis*⁽⁸⁸⁾; esos mismos agentes patógenos según algunos autores, como White y Weinberger, representan la etiología emergente en la patología infecciosa pulmonar en pacientes inmunocomprometidos^(89,90). Por su parte, Pagano et al⁽⁹¹⁾ encuentran en pacientes hematológicos que desarrollaron infección por hongos filamentosos una elevada proporción infecciones pulmonares (85% de los infectados por esos hongos), siendo *Aspergillus* el más comúnmente identificado, seguido de *Mucorales* y *Fusarium*. Este último, está también

descrito como patógeno pulmonar frecuente en pacientes inmunocomprometidos por Koll y Brown⁽⁶⁰⁾.

En definitiva, los hongos parecen ser los principales patógenos en la neumonía en pacientes con inmunocompromiso, estando nuestros resultados dentro de lo señalado en la literatura al mostrar, como ya expusimos, a los hongos como causa etiológica en más de la mitad de las neumonías.

Las bacteriemias secundarias suelen estar fundamentalmente ligadas, en las referencias que hemos consultado para pacientes hematológicos, a infecciones del catéter intravascular. Lo mismo ocurre, como es lógico, cuando se definen los microorganismos responsables de las mismas. Simon encontraba que un 32.5 % de sus infecciones eran bacteriemias asociadas a catéteres vasculares y que en su espectro bacteriano, predominaban los cocos Gram positivo sobre los bacilos Gram negativo (53,8% vs. 15,4%, con un 7,7% de hongos y un 23% de cultivos sin crecimiento)⁽²⁴⁾. En el 63,2% de las bacteriemias estudiadas por Velasco estaban presentes catéteres venosos centrales, estando causadas la mayoría por *Staphylococcus*⁽⁵⁶⁾ (32% en sus pacientes hematológicos), pero si nos atenemos de forma estricta a las definiciones para bacteriemia nosocomial de los CDC tendríamos que considerar en realidad a esas infecciones como bacteriemias primarias, ocurriendo lo mismo con los hallazgos de Pagano, en pacientes con neoplasias hematológicas, autor que cita como uno de los principales factores de riesgo

para bacteriemia las vías venosas centrales, prevaleciendo *Staphylococcus epidermidis* como elemento etiológico⁽⁹¹⁾. Sólo encontramos claras referencias microbiológicas en bacteriemias, relacionadas con infecciones primitivas en otras localizaciones, en el trabajo de Berghmans, que identifica el sitio primario de infección en el 56% de sus bacteriemias (24 episodios, siendo los sitios primitivos catéteres venosos centrales en 10 ocasiones, pulmonar en 9 de los casos, urinario en 3 de los episodios y piel y otros 1 episodio cada una de esas localizaciones), con un espectro global del 45.8% de bacilos Gram negativo, el 33.3% de cocos Gram negativo y el 20.8% de hongos⁽⁷⁹⁾.

El patrón microbiológico de las bacteriemias secundarias depende de la infección primaria que la origina, siendo nuestros hallazgos microbiológicos en estas infecciones, con un 77% de cocos Gram positivo, consecuentes con el hecho de que el 53,8% de estas bacteriemias originadas por infecciones relacionadas con el catéter, en cuya etiología también predominaban esos gérmenes.

Staphylococcus aureus es el agente causante de la mayoría de las infecciones de la piel y tejidos blandos⁽⁹²⁾. En pacientes neutropénicos y en trasplantes de médula ósea está incrementándose la incidencia de infecciones por hongos invasivos que pueden ser encontrados en la piel⁽⁹³⁾. Así, varios autores describen infecciones cutáneas en pacientes hematológicos por *Aspergillus*^(94,95,96), *Candida*⁽⁹⁴⁾ y otros hongos como *Fusarium*⁽⁹⁷⁾ y

Trichosporum⁽⁹⁸⁾. En nuestra serie encontramos, efectivamente, *Staphylococcus aureus* como patógeno más frecuente en la infección de la piel (casi un tercio de los casos) y únicamente 1 infección por *Candida*. Es posible que la baja frecuencia de infecciones de la piel por hongos en nuestro estudio se deba a la poca frecuencia de esta localización de infecciones que hemos encontrado.

En resumen, predominan de forma global en la infección nosocomial en los pacientes hematológicos que se estudiaron, los cocos Gram positivo, encontrando el segundo lugar en frecuencia los bacilos Gram negativos. Los hongos ocuparían el tercer lugar, siendo los microorganismos menos comunes los bacilos Gram positivo, hallazgos en líneas generales coincidentes, como hemos visto, con los descritos en la literatura.

La D.I. más elevada de infecciones se encontró en la leucemia mieloide aguda. En el grupo de las leucemias, en conjunto, la D.I. es más elevada de la que encontramos en el grupo formado por los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), contrariamente a lo referido en su serie por Coullioud⁽²⁰⁾, cuya D.I. de infección nosocomial más elevada la encuentra en los linfomas (11,29/1000 pacientes-día), no muy alejada de la nuestra para ese grupo.

La neutropenia es el único factor que, en pacientes con linfomas tratados con trasplante de sangre periférica y altas dosis de quimioterapia antineoplásica, que encuentran Seropian et al⁽⁹⁹⁾ asociado a la bacteriemia. En el grupo de nuestros linfomas, observamos neutropenia previa a la infección,

más acusada en el caso de los linfomas no Hodgkin, en porcentajes que serían consecuentes con los hallazgos de ese autor, ya que encontramos más bacteriemias en los linfomas no Hodgkin. Reich et al⁽¹⁰⁰⁾, describen unas frecuencias por tipo de infección parecida a la que nosotros encontramos en el grupo de los linfomas, con un predominio de la bacteriemia primaria y bajas incidencias de neumonía y de infecciones de la piel.

En el mieloma, Reich, comenta que la incidencia y los tipos de infección no difieren significativamente de los que halla para los linfomas⁽¹⁰⁰⁾, lo cual también está en la esfera de nuestros resultados (Densidades de Incidencia parecidas en ambos grupos, alta frecuencia de bacteriemia y más baja frecuencia de neumonía), aunque en nuestros linfomas existe un alto índice de infecciones relacionadas con el catéter que Reich no describe. Auner et al tampoco encuentran diferencias entre la incidencia y el tipo de infecciones entre los pacientes con mielomas y linfomas⁽¹⁰¹⁾.

Este mismo autor compara también la incidencia y tipo de infecciones entre los linfomas, mieloma y la leucemia mieloide aguda que, como ya comentamos, en nuestro trabajo presenta la D.I. de infección de más elevada; sin embargo nuestros tipos de infección no difieren de forma llamativa entre esos grupos, sobre todo entre los linfomas y la leucemia mieloide aguda con la salvedad de el elevado porcentaje de infección relacionada con el catéter que encontramos en los mielomas, confirmando lo descrito por Auner.

Por su parte, Mayo y Wenzel⁽¹⁰²⁾ advierten una frecuencia de bacteriemias (17,7%) cercana a la nuestra en la leucemia linfocítica aguda, siendo, sin embargo, más elevada en la leucemia mieloide crónica (18,4% de los pacientes) la que encuentran esos autores que la que hallamos nosotros.

Casi el 63% de las infecciones gastrointestinales observadas por nosotros se produjeron en el grupo de pacientes con leucemia, lo que está en consonancia con la disminución de la resistencia a la colonización que describe van der Waaij en pacientes inmunocomprometidos, especialmente leucémicos, que reciben tratamiento con quimioterapia y radioterapia⁽¹⁰³⁾. En ese orden, Madani encuentra un 9,3% de infecciones gastrointestinales en pacientes con leucemia mieloide aguda⁽¹⁰⁴⁾, patología en la que nosotros encontramos una proporción incluso algo más elevada que el autor, y comenta el alto riesgo de infección en esa patología, en concordancia con la más alta frecuencia que para esta localización de infecciones, como ya referimos, encontramos en nuestra serie. Este aspecto es también observado por Gorschluter et al⁽¹⁰⁵⁾, que comentan la gran importancia de la infección por *Costridium difficile* en la diarrea nosocomial en pacientes leucémicos.

En definitiva, en el grupo de las neoplasias hematológicas encontramos la incidencia más elevada de infecciones en la leucemia mieloide aguda, patología en la que también hay más infecciones con neutropenia previa.

En los pacientes con anemias aplásicas, a pesar de ser según Wienberger un grupo con un riesgo importante de infección⁽⁹⁰⁾, no encontramos una D.I. especialmente elevada, moviéndose en los mismos niveles que el mieloma, las leucemias crónicas, tanto mieloides como linfoides, y no muy alejada de la incidencia del linfoma no Hodgkin. Sin embargo sí advertimos una importante proporción de infecciones con neutropenia previa.

Curiosamente, en las anemias no aplásicas encontramos una incidencia de infección más elevada que en las aplásicas, con una menor proporción de neutropenia previa a las mismas.

En los trastornos de la coagulación y las púrpuras la tasa de incidencia de infecciones es algo menos elevada, si exceptuamos la de la enfermedad de Hodgkin, encontrando, como es lógico, unos porcentajes bajos de neutropenia y de infecciones con neutropenia previa.

El número de ingresos del resto de los grupos diagnósticos fue tan bajo que no vimos oportuno hacer comentarios sobre los mismos.

El tratamiento con fármacos inmunosupresores se encontró asociado a todas las infecciones nosocomiales excepto a las infecciones de la piel y a la neumonía, comportándose especialmente como factor de riesgo en el caso de la infección gastrointestinal y la bacteriemia primaria, siendo algo menor en el resto de infecciones con las que se demostró asociado.

La neutropenia se encontró significativamente asociada a todas las infecciones, exceptuando las urinarias, las de la piel y la neumonía. El riesgo que supuso fue especialmente elevado en las infecciones de otras localizaciones y la bacteriemia primaria.

El tratamiento radioterápico estuvo asociado a 4 de los 8 sitios de infección. Así, lo estuvo con la infección relacionada con el catéter, la infección gastrointestinal, la bacteriemia secundaria y las infecciones de otras localizaciones, no encontrándose asociación con la bacteriemia primaria, la infección urinaria, la infección de la piel ni con la neumonía. Supuso especialmente riesgo para la infección relacionada con el catéter y la bacteriemia secundaria.

En lo que se refiere a la nutrición parenteral, la encontramos asociada a todas las infecciones, excepto a la bacteriemia secundaria y a las infecciones de la piel. Fue factor de riesgo en la infección relacionada con el catéter, bacteriemia primaria y en las infecciones de otras localizaciones.

La exposición a catéteres intravasculares la exploramos únicamente para la infección relacionada con el catéter. Encontramos asociación entre esas infecciones y el catéter de Hickman, con un riesgo mucho mayor de infección entre los portadores de los mismos, y la vía central de inserción yugular, también con un mayor riesgo de infección en aquellos pacientes que la tuvieron implantada. Por el contrario, las vías venosas periféricas aparecieron como

factor protector. No hubo asociación con el resto de vías centrales (femoral y subclavia) ni con las vías centrales de inserción periférica.

La sonda uretral se comportó como claro factor de riesgo en la infección urinaria.

En aquellos tipos de infección con la que la edad estuvo asociada a la infección (infección relacionada con el catéter y bacteriemia secundaria), se encontró una edad media menor en los pacientes con infección.

El sexo solamente lo encontramos asociado a la infección relacionada con el catéter, con más riesgo en los hombres que en las mujeres.

La estancia fue considerada como una consecuencia de la infección y no como un factor predisponente a la misma. Encontramos la estancia asociada a todos los tipos de infección, en el sentido de una mayor estancia media en los pacientes que padecieron infección hospitalaria.

Considerando el conjunto de pacientes con infección, se comportaron como factores de riesgo de infección el tratamiento con fármacos inmunosupresores, con un riesgo mayor en los tratados, la nutrición parenteral, que supuso un riesgo prácticamente igual que el tratamiento inmunosupresor, la neutropenia y la radioterapia.

En resumen, la neutropenia, los fármacos inmunosupresores, la nutrición parenteral y, en menor cuantía, el tratamiento con radioterapia, son los factores que se encontraron fuertemente asociados al desarrollo de infecciones

nosocomiales en los pacientes hematológicos que se estudiaron, tal como refieren numerosos autores^(13,14,21,22,24,25,48,49,57,63,64,74,75,76,82,87,91,106). Los dispositivos intravasculares también son factores de riesgo para la infección relacionada con el catéter, coincidiendo con los hallazgos de otros autores^(60,106,107,108), encontrando el riesgo más elevado de infección con el catéter tipo Hickman, al igual que se describe en la literatura^(55,60,66,68,87,108). La sonda uretral la encontramos como manifiesto factor de riesgo, como refieren Oravcova et al en pacientes con cáncer, Krcmery et al como factor asociado a otros como el tratamiento con inmunosupresores y citotóxicos y Koll en pacientes inmunocomprometidos en general^(60,109,110), en el desarrollo de infecciones del tracto urinario.

Encontramos una edad media significativamente más baja asociada al riesgo de infecciones, coincidiendo en este sentido con los hallazgos de Velasco en las bacteriemias en pacientes con cáncer⁽⁵⁶⁾. Ello está ligado probablemente al comportamiento más agresivo de la patología neoplásica en los pacientes de menor edad.

El aumento de la estancia debido a la infección nosocomial que encontramos está ampliamente recogido en la literatura, constituyendo ya un hecho incuestionable.

También al considerar los casos con infección en conjunto, encontramos los mismos factores de riesgo descritos para cada sitio de infección estudiado,

es decir, tratamiento inmunosupresor, neutropenia, radioterapia y nutrición parenteral.

El modelo multivariante de regresión logística que explica de forma más simplificada los factores asociados a la aparición de bacteriemia primaria incluye el tratamiento con inmunosupresores, la neutropenia y la nutrición parenteral como factores de riesgo. Para la infección relacionada con el catéter, el modelo más parsimonioso deja como factores de riesgo el catéter de Hickman, el catéter central yugular, el tratamiento con fármacos inmunosupresores y el sexo (más riesgo en los hombres). Para la infección urinaria, quedan en la regresión logística la sonda uretral y el tratamiento con inmunosupresores como factores de riesgo de infección. Los inmunosupresores, la nutrición parenteral y la neutropenia son los factores que mejor explican el riesgo de infección gastrointestinal en los pacientes hematológicos estudiados.

En definitiva vemos que, en líneas generales, los factores de riesgo que se nos muestran como predictores en el análisis multivariante van en el mismo sentido de los que hemos podido observar descritos como tales en la literatura consultada^(48,54,60,82,99,109,110,111,112).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las infecciones hospitalarias suponen un grave riesgo para los pacientes hematológicos, como puede apreciarse por el hecho de que un 18,8% de los enfermos ingresados adquirió al menos una infección nosocomial.
2. Las Bacteriemias Primarias y las Infecciones Relacionadas con el Catéter representan casi un 60% de las infecciones nosocomiales en estos pacientes, por lo que deben ocupar un lugar prioritario en los programas de control y prevención de la infección hospitalaria en Hematología.
3. La mayor frecuencia de gérmenes está representada por los cocos Gram positivo, con más del 50%, siendo importante señalar que los hongos suponen un importante conjunto con más del 11% de las infecciones, patrón que pudiera estar en relación con el uso de cefalosporinas de tercera generación.
4. El tratamiento con fármacos inmunosupresores está presente como factor predictor en todos los tipos de infección aparecidos con mayor frecuencia (bacteriemia primaria, relacionada con el catéter, urinaria y gastrointestinal), como puede observarse en los modelos multivariantes de regresión.
5. La presencia de neutropenia previa es un factor de riesgo en la bacteriemia primaria y la infección gastrointestinal.

6. La nutrición parenteral se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de infección en la bacteriemia primaria y la infección gastrointestinal.
7. El catéter de Hickman y la vía venosa central de inserción yugular se asocian como factores predictores a la infección relacionada con el catéter.
8. La sonda uretral es un claro factor de riesgo para la adquisición de infecciones urinarias.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Herruzo R, García J, López F, del Rey J. Infección hospitalaria: Epidemiología y prevención. En: Medicina Preventiva y Salud Pública. Piédrola Gil, 10ª ed, Masson. Barcelona, 2000: 579-588.
- 2.- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16: 128-140.
- 3.- Perl TM. Surveillance, Reporting, and the Use of Computers. En: Wenzel RP Prevention and Control of Nosocomial Infections, 3ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997: 127-161.
- 4.- Gálvez R, Delgado M, Guillén J. Concepto, importancia y futuro de la infección hospitalaria. En: Infección Hospitalaria. R Gálvez, M Delgado y J F Guillén, Universidad de Granada. Granada 1993:1-15.
- 5.- Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalarias y Grupo de trabajo EPINCAT-1990. Prevalencia de las infecciones Nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE 1990. Madrid 1990.
- 6.- Brachman PS. Introducción. En: Infecciones hospitalarias, JP Bennett y PS Brachmann, Editorial Pediátrica, Barcelona (traducido de la ed. Inglesa ed Little, Brown & Company. Boston 1979): 23-28.

- 7.- Rivero ME, García J. Evaluación del coste de las infecciones de herida quirúrgica en apendicectomías, colecistectomías y resecciones de colon y recto. *Medica Preventiva* 1997;3(nº2):14-20.
- 8.- Juárez-Muñoz IE, Vázquez-Rodríguez A, Games-Eternod J y otros. The costs of hospital infections in a group of patients in a tertiary-care hospital. *Gac Med Mex* 1999 Sept-Oct;135(5):457-62.
- 9.- Astagneau P, Fleury L, Leroy S y otros. Cost of antimicrobial treatment for nosocomial infections based on a French prevalence survey. *J Hosp Infect* 1999 Aug;42(4):303-312.
- 10.- Rangel-Frausto MS, Morales-García D, Báez-Martínez R y otros. Evaluation of a nosocomial surveillance program. *Salud Pública Mex* 1999;41 Suppl 1:S59-63.
- 11.- Harbarth S, Ruef C, Francioli P y otros. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso network. *Schweiz Med Wochenschr* 1999 Oct 23;129(42):1521-28.
- 12.- Delgado-Rodríguez M, Gómez-Ortega A, Llorca J y otros. Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery. *J Hosp Infect* 1999 Mar;41(3):203-11.

- 13.- F. Molina. Complicaciones infecciosas en los pacientes con cáncer. En Rafael Rosell, Albert Abad, Mariano Monzó, Francisco Molina. Oncología médica. Ediciones Ergón S.A. Madrid 1995: 383-399.
- 14.- Inmunosupresión e infecciones. En Gareth JG Rees. Oncología clínica. Castle House Publications 1989 (traducción al castellano). Macaypa S.A..Madrid: 141-157.
- 15.- Masur H, Fauci AS. Infecciones en pacientes con defectos inflamatorios e inmunitarios. En Harrison Principios de Medicina Interna 13ª ed. Interamericana McGraw-Hill de España. Madrid 1994:576-580.
- 16.- Síndromes agudos de irradiación corporal total. En A Valls, M Algara Radiobiología. Ediciones Eurobook S.L. Madrid 1994: 107-121.
- 17.- A Bueno Cavanillas, M Gómez Olmedo, MA Martínez González Infección en el paciente inmunocomprometido, recién nacido y paciente crítico. En: Infección Hospitalaria. R Gálvez, M Delgado y J F Guillén, Universidad de Granada. Granada 1993:263-286.
- 18.- Finberg R Infecciones en el paciente inmunodeprimido. En Harrison. Principios de Medicina Interna 13ª ed. Interamericana McGraw-Hill de España. Madrid 1994:668-680.
- 19.- Gallin JL Trastornos cualitativos y cuantitativos de los leucocitos. En Harrison Principios de Medicina Interna 13ª ed. Interamericana McGraw-Hill de España. Madrid 1994:386-396.

- 20.- Coullioud D, Combe F, Latour JF, Chauvin F, Bigot P. Incidence of nosocomial infections in a cancer center: clinical and bacteriological data. *Bull Cancer* 1990;77(9):893-900.
- 21.- Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Gonçalves VM. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *Am J Infect Control* 1997;25:458-462.
- 22.- Kumar L, Kochupillai V, Bhujwala RA. Infections in acute myeloid leukemia. Study of 184 febrile episodes. *J Assoc Physicians India* 1992;40(1):18-20.
- 23.- Lark RL, Chenoweth C, Saint S, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four year prospective evaluation of nosocomial bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38(3):131-140.
- 24.- Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:592-596.
- 25.- Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14(6):320-324.
- 26.- Shaikh BS, Lombard RM, Appelbaum PC, Bentz MS. Changing patterns of infections in patients with multiple myeloma. *Oncology* 1982;39(2):78-82.
- 27.- Robinson GV, Tegtmeier BR, Zaia JA. Brief report: nosocomial infection rates in a cancer treatment center. *Infect Control* 1984;5(6):289-294.

- 28.- Engervall P, Bjorkholm M. Infections in neutropenic patients I: aetiology. *Med Oncol* 1995;12(4):251-256
- 29.-Rotstein C, Cummings KM, Nicolau AL, Lucey J, Fitzpatrick J. Nosocomial infection rates at an oncology center. *Infect Control* 1988;9(1):13-19.
- 30.- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Epine 1990-99. Grupo de Trabajo EPINE, J Vaqué Rafart y J Roselló Urgell, Editores. Madrid 2001: 72-74.
- 31.- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Prevalencia infecciones nosocomiales hospitales Andalucía. Gerencia Regional del Servicio Andaluz de Salud de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Málaga 1994: 47-52.
- 32.- Haley RW, Culver DH, White JW, Meade Morgan W, Emori TG, Munn VP, Hooton TM. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol.*1985;121:182-205.
- 33.- CDC. Public Health focus: surveillance, prevention and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992;41:783-787.
- 34.- Perea-Milla López, E. Estudios de seguimiento. En Rafael Burgos Rodríguez. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1996: 77-93.

- 35.- Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión. Modificación Clínica. 4ª edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría Técnica. Centro de Publicaciones. Madrid 2001.
- 36.- Bacterial diseases. En Manual of Clinical Microbiology, 7ª ed. PR Murray, EJ Baron et col. ASM Press. Washington DC 1999:152-209.
- 37.- Mycoses. En Manual of Clinical Microbiology, 7ª ed. P R Murray, EJ Baron et col. ASM Press. Washington DC 1999:210-223.
- 38.- Asimetría y curtosis. Concentración. En Curso básico de estadística económica, 3ª ed. Pilar Martínez Guzmán, Javier Martín Priego, José Ramón Cancedo de la Torre, Francisca Cea D'Ancona, Pilar Uriz Tomé. Editorial AC. Madrid 1989:81-104.
- 39.- Estadística descriptiva. En Theodore Colton. Estadística en medicina. Salvat Editores S.A. Barcelona 1979:11-63.
- 40.- Descripción de los datos mediante números. Medidas de centralización y de dispersión. En Norman y Streiner. Bioestadística. Mosby/Doyma Libros. Edición en español. Madrid 1996:14-22.
- 41.- Medidas de frecuencia de una enfermedad. En Kenneth J. Rothman. Epidemiología Moderna. Díaz de Santos. Madrid 1987:29-41.
- 42.- Sánchez-Cantalejo Ramírez, E. Inferencia estadística. Error aleatorio. En Rafael Burgos Rodríguez. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1996:177-196.

- 43.- Comparing groups. Continuous data. En Douglas G Altman. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall. Londres 1991:179-228.
- 44.- Estadística no paramétrica. El procedimiento NPAR. En Rafael Álvarez Cáceres. Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS. Aplicación a las ciencias de la salud. Díaz de Santos S.A. Madrid 1994:305-382.
- 45.- Regresión Logística. En Rafael Álvarez Cáceres. Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS. Aplicación a las ciencias de la salud. Díaz de Santos S.A. Madrid 1994:155-202.
- 46.- Perea-Milla López, E. Estudios descriptivos. En Rafael Burgos Rodríguez. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada 1996: 63-76.
- 47.- Estudio de cohorte. En Kahl-Martin Colimon. Fundamentos de Epidemiología. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid 1990:131-154.
- 48.- Chanock S. Involving risk factors for infectious complications in cancer therapy. Hematol Oncol Clin North Am 1993;7(4):771-793.
- 49.- Cordonnier C. Nosocomial infections in neutropenic patients. Rev Prat 1989;39(16):1403-1408.
- 50.- Oniboni AC. Infection in neutropenic patient. Semin Oncol Nurs 1990;6(1):50-60.
- 51.- Brandt B. Nursing protocol for the patient with neutropenia. Oncol Nurs Forum 1990;17(1 suppl):9-15.

- 52.- Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient –new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001 Jan;:113-39.
- 53.- Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Gonçalves VM. Risk factors for bloodstream infections at a cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(8):587-590.
- 54.- Pagano L, Tacconelli E, Tumbarello M, Laurenti L, Ortu-La Barbera E, Antinori A, Caponera S, Cauda R, Leone G. Bacteriemia in patients with hematological malignancies. Análisis of risk factors, etiological agents and pronostic indicators. *Haematologica* 1997;82(4):415-419.
- 55.- Albo López C, López Rodríguez D, Constenla Camba MI, Jiménez Blanco A, Araujo LF, García-Medina J. Complicaciones infecciosas y no infecciosas de los catéteres centrales tunelizados en pacientes hematológicos. *Sangre (Barc)* 1999;44(3):176-181.
- 56.- Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Nucci M, Dias LM, Gonçalves VM. Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. *Sao Paulo Med J* 2000;118(5):131-138.
- 57.- Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(5):244-248.

- 58.- Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Salar A, Peris J, Granena A, Gudiol F. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteriemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(8):539-544.
- 59.- Rubin RH, Ferraro MJ. Understanding and diagnosing infectious complications in the immunocompromised host. Current issues and trends. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(4):795-812.
- 60.- Koll BS, Brown AE. Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(4):753-769.
- 61.- Young LS. Nosocomial infections in the immunocompromised adult. *Am J Med* 1981;70(2):398-404.
- 62.- Kitahara T, Takenaka T, Yoshino M. Infection and immunosuppression in cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989;16(4 Pt 2-1):1108-1114.
- 63.- Emmanouilides C, Glaspy J. Opportunistic infections in oncologic patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10(4):841-860.
- 64.- Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Oliveri P, Azzaretti S, Locatelli F. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, and impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(8):510-517.

- 65.- Barton T, Collis T, Stadtmauer E, Schuster M. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):391-395.
- 66.- Greene JN. Catheter-related complications of cancer therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(2):255-295.
- 67.- Volkow P, Sánchez-Mejorada G, de la Vega SL, Vazquez C, Tellez O, Baez RM, Aguilar C, Alfeiran A, Zinser JW, Mohar A. Experience of an intravenous therapy team at the Instituto Nacional de Cancerología (Mexico) with a long-lasting, low-cost silastic venous catheter. *Clin Infect Dis* 1994;18(5):719-725.
- 68.- Eastman ME, Khorsand M, Maki DG, Williams EC, Kim K, Sondel PM, Schiller JH, Albertini MR. Central venous device-related infection and thrombosis in patients treated with moderate dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer* 2001;91(4):806-814.
- 69.- Volkow P, de la Rosa M, Gordillo P, Vilar-Compote D, Lazo de la Vega S, Aranda Cortés G, Sandoval S. Tendencias de infecciones intrahospitalarias en un centro oncológico, 1986-1996. *Salud Publica Mex* 2000;42:181-187.
- 70.- Aoun M, Van der Auwera P, Devleeshouwer C, Daneau D, Seraj N, Meunier F, Gerain J. Bacteriemia caused by non-aeruginosa *Pseudomonas* species in a cancer centre. *J Hosp Infect* 1992;22(4):307-316.

- 71.- Freytes CO, Soldevila C, Velez L, Bermudez R. Bacterial infections in a hematology and oncology inpatient unit. Changing spectrum of bacteriemias. *P R Health Sci J* 1991;10(1):19-23.
- 72.- Awidi AS. Infections in adults with cancer in a developing country: a three year prospective study. *Eur J Cancer* 1991;27(4):423-426.
- 73.- Jugo J, Kennedy R, Crowe MJ, Lamrock G, McClurg RB, Rooney PJ, Morris TC, Johnston PG. Trends in bacteremia on the haematology and oncology units of a UK tertiary referral hospital. *J Hosp Infect* 2002;50(1):48-55.
- 74.- Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41suppl D:7-11.
- 75.- D'Antonio D, Pizzigallo E, Iacone A Dell'Isolla M, Fioritoni G, Betti S, Piergallini A, Di Gianfilippo R, Oliosio P, Torlontano G. Occurrence of bacteremia in hematologic patients. *Eur J Epidemiol* 1992;8(5):687-692.
- 76.- O'Connell B, Daly PA, McCann SR, Keane CT. Bacteremia in neutropenic patients. *Ir Med J* 1993;86(6):203-205.
- 77.- Berner S, Sauter S, Duffner U, Brandis M, Niemeyer CM. Bacteriemic episodes in pediatric oncologic patients, especially caused by the *Streptococcus viridans* group. *Klin Padiatr* 1998;21(4):256-260.
- 78.- Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, Mura RM, Alvisi P, Zanazzo G, Surico G, Bonetti F, De Sio L, Izzi G, Di Cataldo A, Zino O, Massolo F, Nardi M, Santoro N, Binda S. Bloodstream infections in children

with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer* 1999;35(5):770-774.

79.- Berghmans T, Crokaert F, Markiewicz E, Sculier JP. Epidemiology of infections in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital. *Support Care Cancer* 1997;5:234-240.

80.- Hamzeh F, Kanj SS, Uwaydah M. Febrile neutropenia in cancer patients in a tertiary care medical center in Lebanon: microbial spectrum and outcome. *J Med Liban* 2000;48(3):136-142.

81.- Hornbuckle K, Chak A, Lazarus HM, Cooper GS, Kutteh LA, Gucalp R, Carlisle PS, Sparano J, Parker P, Salata RA. Determination and validation of a predictive model for *Clostridium difficile* diarrhea in hospitalized oncology patients. *Ann Oncol* 1998;9(3):307-311.

82.- McFarland LV, Stamm WE. Review of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Am J Infect Control* 1986;14(3):99-109.

83.- Bonnet E. Nosocomial diarrhea in adults due to microorganisms other than *Clostridium difficile*. *Pathol Biol (Paris)* 2000;48(8):756-763.

84.- Das AS, Mazumder DN, Pal D, Chattopadhyay UK. A study of nosocomial diarrhea in Calcutta. *Indian J Gastroenterol* 1996;15(1):12-13.

85.- Vogel LC. Antibiotic-induced diarrhea. *Orthop Nurs* 1995;14(2):38-41.

- 86.- Yoshida D, Fukunari H, Hojo I, Kitago F, Ito M, Nihei Z, Mishima Y. Enterocolitis due to methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. Report of two cases. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1992;39(2):31-34.
- 87.- Simon A, Fleischhack G. Surveillance for nosocomial infections in pediatric hematology/oncology patients. *Klin Padiatr* 2001;213 Suppl 1:A106-113.
- 88.- Francioli P, Prod'hom G, Poloni C. Progress and problems in hospital infections: exemplified by pneumonia. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;121(39):1423-1428.
- 89.- White DA, Santamuro JT. Pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Curr Opin Pulm Med* 1995;1(3):202-208.
- 90.- Weinberger M, Elattar I; Marshall D, Steinberg SM, Redner RL, Young NS, Pizzo PA. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(1):24-43.
- 91.- Pagano L, Girmenia C, Mele L, Ricci P, Tosti ME, Nosari A, Buelli M, Picardi M, Allione B, Corvatta L, D'Antonio D, Montillo M, Melillo L, Chierichini A, Cenacchi A, Tonso A, Cudillo L, Candoni A, Savignano C, Bononi A, Martino P, Del Favero A; GIMENA Infection Program. Grupo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMENA Infection Program. *Haematologica* 2001;86(8):862-870.

- 92.- Trillo A, Miro JM. Identifying high risk patients for *Staphylococcus aureus* infections: skin and soft tissue infections. *J Chemother* 1995;7 Sppl 3:37-43.
- 93.- Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR, Warnock DW, Warren RF. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(6):424-436.
- 94.- Kumar A, Gera R, Kulkarni R. Polyfungal systemic infections in pediatric oncology patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(3):331-335.
- 95.- Iwen PC, Reed EC, Armitage JO, Bierman PJ, Kessinger A, Vose JM, Arneson MA, Winfield BA, Woods GL. Nosocomial invasive aspergillosis in lymphoma patients treated with bone marrow or peripheral stem cell transplants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14(3):131-139.
- 96.- D'Antonio D, Pagano L, Girmenia C, Parruti G, Mele L, Candoni A, Ricci P, Martino P. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(5):362-365.
- 97.- Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90(3):999-1008.
- 98.- Walsh TJ, Newman KR, Moody M, Wharton RC, Wade JC. Trichosporonosis in patients with neoplastic disease. *Medicine(Baltimore)* 1986;65(4):268-279.

- 99.- Seropian S, Nadkarni R, Jilella AP, Salloum E, Burtness B, Hu GL, Zelterman D, Cooper DL. Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatment is viable option. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(6):599-605.
- 100.- Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dorken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(5):525-529.
- 101.- Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, Linkesch W, Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2002;81(7):374-377.
- 102.- Mayo JW, Wenzel RP. Rates of hospital-acquired bloodstream infections in patients with specific malignancy. *Cancer* 1982;50(1):187-190.
- 103.- van der Waaij D. The digestive tract in immunocompromised patients: importance of maintaining its resistance to colonization, especially in hospital in-patients and those taking antibiotics. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1984;50(5-6):745-761.

- 104.- Madani TA. Infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 2000;28(6):367-373.
- 105.- Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, Marklein G, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IG. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33(6):786-791.
- 106.- Kriegel I, Gertner J, Asselain B, Falcou MC, Le Queau F, Vedrenne JB. Infectious sequelae of 913 central catheters in oncology. *Pathol Biol (Paris)* 1998;46(6):431-434.
- 107.- Sotir MJ, Lewis C, Bisher EW, Ray SM, Soucie JM, Blumberg HM. Epidemiology of device-associated infections related to a long-term implantable vascular access device. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(3):187-191.
- 108.- Burney IA, Khurshaidi N, Akbar MT, Bahtti FN, Siddiqui T, Sophie Z. Complications of in-dwelling venous access devices: a single institution experience. *J Pak Med Assoc* 2001;51(12):434-437.
- 109.- Oravcova E, Lacka J, Drgona L, Studena M, Sevcikova L, Spanik S, Svec J, Kukuckova E, Grey E, Silva J, Krcmery V. Funguria in cancer patients: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome in 50 patients. *Infection* 1996;24(4):319-323.
- 110.- Krcmery S, Dubrava M, Krcmery V Jr. Fungal urinary tract infections in patients at risk. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(3-4):289-291.

111.- Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O' Ryan M, Paya E, Pilorget J, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3415-3421.

112.- Christensen ML, Hancock ML, Gattuso J, Hurwitz CA, Smith C, McCormick J, Mirro J Jr. Parenteral nutrition associated with increased infection rate in children with cancer. *Cancer* 1993;72(9):2732-2738.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Resolución de la Junta de Gobierno por las que se designan
en el año 2003 a los doctores de la Sección Doctoral de
D. Carlos J. Caballero

titular de Factores de riesgo de la infección hospitalaria
en pacientes hematópicos

acordó otorgarle la categoría de sobresaliente cum laude
por unanimidad

Sevilla, 18 de Septiembre de 2003
El Vocal, El Vocal, El Vocal,

El Secretario.

El Doctorado.