

Consenso

Tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración

Sociedad Española de Quimioterapia, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Oncología Médica y Sociedad Española de Medicina Interna

INTRODUCCIÓN

Por cateterización venosa central prolongada se entiende en este documento la permanencia de un dispositivo intravenoso en la vena cava superior o inferior durante más de diez días. Un periodo de cateterización inferior a diez días es propio de los pacientes hospitalizados con procesos agudos que requieren monitorización hemodinámica o la administración de fármacos o grandes cantidades de líquido intravenosos, y actualmente constituye un requerimiento prácticamente universal en los enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos. La cateterización de duración intermedia suele reflejar la necesidad de administrar nutrición parenteral o realizar hemodiálisis transitoria como parte integral del tratamiento de pacientes sometidos a algunos procedimientos de cirugía mayor o que han sufrido complicaciones graves durante su estancia en el hospital. La cateterización durante más de un mes suele ser necesaria en los pacientes que requieren un trasplante de precursores hematopoyéticos, han de recibir ciclos repetidos de quimioterapia antineoplásica, precisan de la administración de nutrición o fármacos parenterales durante periodos

prolongados de tiempo o entran en programa de hemodiálisis sin disponer de un acceso vascular definitivo.

A la vena cava superior se puede acceder a través de las venas tributarias del antebrazo (cefálica o basilica), el cuello (yugulares interna o externa) o la subclavia. A la vena cava inferior se accede por punción de la vena femoral, pero la mayor tasa de complicaciones infecciosas asociada con esta vía (1) hace que su utilización se restrinja, por lo general, a los pacientes en que no se dispone de otros accesos venosos.

Los dispositivos para cateterización prolongada pueden dividirse en dos grandes categorías: aquellos cuyo extremo no endovascular emerge de la piel en un lugar más o menos distante del punto de inserción venoso y aquellos otros en los cuales toda la porción extravascular del catéter queda implantada debajo de la piel. Estos últimos cuentan con un reservorio subcutáneo de plástico o aleación inerte cubierto por una membrana autosellable de silicona a través de la cual se accede, mediante punción percutánea, a la luz del dispositivo. Aunque siempre es posible colocar bajo la piel una parte de la porción extravascular de los catéteres exter-

En la elaboración de este documento han participado, por la Sociedad Española de Quimioterapia: J.R. Azanza (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona), E. Bouza (Hosp. Gregorio Marañón, Madrid), J. Mensa y J.A. Martínez (Hosp. Clínico, Barcelona), J.J. Picazo (Hosp. Clínico S. Carlos, Madrid) y J.M. Aguado (Hosp. 12 de Octubre, Madrid); por la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia: C. Vallejo (Hosp. Morales Meseguer, Murcia), M.A. Sanz (Hosp. Univ. La Fe, Valencia) y M. Rovira (Hosp. Clínico, Barcelona); por la Sociedad Española de Oncología Médica: L. Paz-Ares (Hosp. 12 de Octubre, Madrid); y por la Sociedad Española de Medicina Interna: J. Barberán (Hosp. Militar Central Gómez Ulla, Madrid).

nos (“tunelización”), de manera que aumente la distancia entre el lugar de salida y el de inserción venosa, algunos dispositivos están especialmente diseñados para este fin y cuentan con un manguito de poliéster que se sitúa a unos pocos centímetros del lugar de salida y contribuye a fijar el catéter al tejido subcutáneo. La implantación y retirada de este tipo de cánulas “tunelizadas” y la de los dispositivos totalmente subcutáneos exige la práctica de una mínima intervención quirúrgica. El resto de los catéteres se colocan por punción percutánea, se retiran mediante tracción simple y pueden cambiarse fácilmente a través de una guía. El recambio a través de guía de un catéter tunelizado provisto de manguito de poliéster no es imposible, pero exige la liberación previa del manguito del tejido subcutáneo circundante mediante disección roma (2, 3).

Todos los catéteres intravasculares están fabricados a base de polímeros como el polietileno, el cloruro de polivinilo, el politetrafluoroetileno (*Teflon*), el poliuretano o el elastómero de silicona, y pueden contar con una, dos o tres luces. Los dos últimos materiales son los más usuales en el

caso de las cánulas centrales, dada su mayor plasticidad y menor tendencia a producir trombosis y lesiones vasculares (4, 5). Los biomateriales utilizados en la fabricación de catéteres se comportan, de no ser previamente tratados, como superficies hidrófobas capaces de mediar la adherencia inicial y el posterior crecimiento en biopelículas de la inmensa mayoría de los microorganismos (6). Aunque se han descrito diferencias en la capacidad adhesiva de los distintos materiales para diferentes especies bacterianas *in vitro* (7), o incluso en cuanto al riesgo de infección en modelos experimentales (8), no está claro que esas diferencias se traduzcan en una mayor o menor tasa de infección clínica en el ser humano hasta el punto de condicionar la elección preferente de un tipo concreto de material sobre otro.

TIPOS DE INFECCIÓN

En la Tabla 1 se muestra una definición actualizada de los diferentes tipos de infección asociada con catéteres intravenosos.

Tabla 1. Tipos de infecciones relacionadas con los catéteres venosos (modificada de ref. 91).

Infección	Definición
Flebitis	Eritema, induración, calor, dolor en la vena cateterizada (la mayor parte de las flebitis asociadas con cánulas periféricas o centrales de inserción periférica son de origen no infeccioso) o supuración (la flebitis supurada es siempre de origen infeccioso)
Infección del lugar de salida cutáneo	Eritema, induración, dolor, supuración o necrosis en la región que rodea el lugar de salida cutáneo de un catéter. En los dispositivos tunelizados, la extensión de la celulitis en sentido proximal a lo largo del trayecto del catéter ha de ser ≤ 2 cm
Infección del trayecto subcutáneo	Eritema, induración, dolor, supuración o necrosis del trayecto subcutáneo de las cánulas tunelizadas. Cuando se inicia en el lugar de salida cutáneo, la extensión de la celulitis en sentido proximal ha de ser > 2 cm
Infección de la bolsa subcutánea	Eritema, induración, dolor, supuración o acumulación de líquido infectado (cultivo positivo), necrosis o fistulización de la bolsa subcutánea que contiene el reservorio de las cánulas totalmente implantadas
Bacteriemia o fungemia relacionada con el líquido de infusión	Aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en un hemocultivo de sangre obtenida por punción de una vena periférica sin otro foco de infección identificable
Bacteriemia o fungemia relacionada con el catéter	Positividad de por lo menos un hemocultivo de sangre periférica en un paciente portador de un catéter venoso que presenta signos clínicos de infección no atribuibles a otro foco y evidencia de colonización del catéter por el mismo microorganismo aislado en sangre (idéntica especie y antibiograma), definida por cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – ≥ 15 UFC en el cultivo semicuantitativo de la superficie externa del segmento intravascular – ≥ 100 UFC/ml en el cultivo cuantitativo del segmento intravascular – ≥ 100 UFC/ml en el hemocultivo cuantitativo de sangre extraída a través del catéter – Una razón $\geq 5:1$ del recuento microbiano del hemocultivo cuantitativo de sangre extraída a través del catéter respecto al de sangre periférica – Un lapso de tiempo hasta la positividad ≥ 2 horas en el hemocultivo convencional de sangre periférica respecto al de sangre obtenida a través del catéter.

Tabla 2. Microorganismos causantes de infección asociada a catéteres venosos de larga duración.

Microorganismo	Porcentaje
Estafilococos coagulasa negativos	30-60
<i>Staphylococcus aureus</i>	15-20
Bacilos gramnegativos*	15-30
<i>Candida</i> spp.	5-20
<i>Streptococcus</i> spp. y <i>Enterococcus</i> spp.	10
Otros	5

*Incluye enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp.) y bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.).

Etiología

En términos generales, los estafilococos coagulasa negativos, con *Staphylococcus epidermidis* a la cabeza, constituyen los agentes más frecuentemente implicados en la infección relacionada con los catéteres intravenosos centrales (30% a 60% de los casos) (Tabla 2). En torno al 80% de la estafilococos coagulasa negativos son resistentes a la oxacilina (9).

Siguen a *S. epidermidis*, en orden de frecuencia, *Staphylococcus aureus* (15% a 20%), los enterococos y otros estreptococos (10%), varios bacilos gramnegativos (*Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, con un 20% a 30% en conjunto) y las especies de *Candida* (particularmente *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, con un 5% a 20%) (10, 11). Otros microorganismos, como *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus* spp., hongos distintos de *Candida* o las micobacterias de crecimiento rápido, son menos frecuentes y suelen estar limitadas a los pacientes con cáncer.

Entre un 8% y un 20% de los episodios de sepsis son polimicrobianos (10, 12). Las proporciones relativas de los distintos agentes causales pueden variar, sobre todo en los episodios de bacteriemia, dependiendo de factores de riesgo específicos de la población estudiada y de los criterios utilizados para definir un episodio de bacteriemia como definitivamente relacionado con el catéter (13). Los bacilos gramnegativos pueden ser más frecuentes en los pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos, en los niños con cáncer, en los pacientes con sida y si el catéter está colocado en las venas yugular o femoral (14, 15). *S. aureus* predomina a menudo en las series que incluyen pacientes con infección por VIH (16) o en hemodiálisis (17), circunstancia que guarda relación con la elevada prevalencia de colonización nasal o del lugar de inserción en estas poblaciones.

El mismo espectro de patógenos puede causar infección local (punto de salida, trayecto subcutáneo o bolsa de los reservorios), tromboflebitis supurada o metástasis a distancia si la infección cursa con bacteriemia o fungemia, aunque no todos tienen la misma tendencia a producir este tipo de complicaciones. *S. aureus*, y en menor medida *P. aeruginosa*, predominan en las infecciones locales (12, 18-20). *S. aureus*, los bacilos gramnegativos y las especies de *Candida* son los agentes más frecuentemente implicados en la tromboflebitis supurada (21). La incidencia de endocarditis, otras localizaciones metastásicas o recaída de la sepsis, tanto precoz como tardía, es particularmente elevada en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (22-24). Del mismo modo, la candidemia relacionada con el catéter se asocia con una elevada tasa de diseminación y probablemente también de complicaciones metastásicas de aparición tardía (25, 26). No más del 50% de los pacientes con bacteriemia relacionada con el catéter presentan signos de infección local, y recíprocamente, sólo el 50% de aquellos con signos locales de infección sufren bacteriemia.

PATOGENIA

La infección clínica asociada a un catéter se inicia siempre con la llegada y asentamiento en éste del microorganismo que la va a causar. Los patógenos implicados pueden proceder de la piel del paciente, de las manos del personal que lo atiende o manipula el catéter, de los líquidos de infusión contaminados o de un lugar remoto a través del torrente circulatorio. Los microorganismos que constituyen la flora saprófita o transitoria de la piel contaminan el catéter en el mismo momento de la inserción (27, 28) o quizá, con posterioridad, progresando proximalmente desde el punto de entrada cutáneo a lo largo de la superficie del dispositivo. La migración rápida de un microorganismo inoculado en el punto de inserción de un catéter a lo largo de su trayecto subcutáneo, debida probablemente a un fenómeno de capilaridad, se ha demostrado en el animal de experimentación (29). Entre un 35% y un 95% de los microorganismos aislados del segmento intravascular de un catéter se encuentran en algún momento en la piel próxima al lugar de entrada (30-33), aunque este hecho no asegura que la colonización de la punta de la cánula se produzca habitualmente después de su inserción.

Los microorganismos presentes en la piel acceden primariamente a la superficie externa del catéter, pero pueden también alcanzar su luz, dado el uso común de guías y la frecuencia con que éstas se contaminan durante el proceso de implantación (27, 28). La colonización significativa de la superficie externa del catéter se documenta en el 20% a

50% de los dispositivos colocados por punción percutánea que han permanecido puestos una media de tiempo igual o inferior a 10 días (34-39). La probabilidad de detectar una colonización significativa aumenta con la duración de la cateterización y puede superar el 50% en los catéteres que han permanecido colocados al menos 10 días (34, 35).

Además del punto de inserción, las conexiones de los catéteres con los sistemas de infusión constituyen una vía frecuente de contaminación del segmento intravascular (40-42). En este caso, el origen del microorganismo suele ser la piel del propio paciente, las manos del personal si las conexiones se manipulan en condiciones no estériles o la contaminación de los líquidos de infusión (43). Aunque la entrada de microorganismos a través de las conexiones determina la colonización primaria de la superficie endoluminal, los catéteres aparentemente contaminados por esta vía y que han dado lugar a bacteriemia presentan con frecuencia colonización concomitante de la superficie externa (40). De hecho, con independencia de la presumible vía de acceso de los microorganismos, en los pacientes con bacteriemia relacionada, la colonización tanto de la superficie extraluminal como endoluminal del segmento vascular suele ser la regla más que la excepción (44-47), lo cual sugiere que los microorganismos que contaminan primariamente la luz acaban accediendo a la superficie externa del segmento intravascular (48). El cultivo sistemático del contenido endoluminal de catéteres centrales utilizados para la administración de nutrición parenteral o hemodiálisis, realizado antes de su retirada tras 11 a 27 días de haber sido colocados, ha resultado positivo en un 5% a 68% de los casos (49-52). Con frecuencia, la colonización endoluminal precede hasta 32 días en promedio al desarrollo de bacteriemia (51). En los pacientes con hemocultivos periféricos positivos, la importancia relativa de la colonización luminal es tanto mayor cuanto más prolongada es la cateterización, y puede constituir el mecanismo principal o exclusivo cuando la bacteriemia aparece tras el primer mes de colocado el catéter (53, 54). Algunos estudios han demostrado una mayor probabilidad de bacteriemia cuando la contaminación procede de las conexiones (55) o el cultivo de la luz es positivo (44) que cuando el origen es cutáneo o resulta positivo el cultivo de la superficie externa. La contaminación de los líquidos intravenosos y la colonización secundaria a un episodio de bacteriemia de otro origen son causas raras (<15%) de infección del catéter.

La detección de biopelículas bacterianas sobre la superficie de los catéteres vasculares, observable mediante microscopia electrónica, ha puesto de manifiesto que su presencia es un hecho universal y de instauración precoz, incluso en las primeras 24 horas de insertado un catéter, e

independiente de que haya infección clínica o de que el cultivo sea positivo (53, 54, 56). Durante los primeros días (2 a 10), la extensión de la biopelícula y la densidad microbiana son mayores en la superficie externa que en la interna, pero conforme aumenta el tiempo de permanencia del catéter ambos parámetros aumentan en la luz hasta igualar o superar los de la superficie extraluminal pasados los 30 días. Se desconoce la razón por la cual el cultivo del segmento intravascular de los catéteres resulta poco sensible para detectar la colonización evidente por microscopia electrónica. Es posible que las técnicas disponibles (incluida la sonicación) tengan una capacidad limitada para extraer las bacterias de la biopelícula, o que buena parte de los microorganismos visibles no sean en realidad viables.

En la práctica, la frecuencia de complicaciones infecciosas clínicamente significativas derivadas de la utilización de catéteres intravenosos centrales es mucho menor que la tasa de colonización de éstos detectada por técnicas de cultivo o microscopia electrónica. La complicación más frecuente es la bacteriemia, que afecta al 3% a 4% de los catéteres venosos centrales de corta duración, el 20% de los de duración prolongada, el 6% a 29% de los utilizados para hemodiálisis, el 1,2% de las cánulas centrales de inserción periférica y el 5% de los dispositivos totalmente implantados. En términos de incidencia, las cifras oscilan entre 1,2 y 2,3 episodios por 1000 días de catéter para los centrales (con valores típicamente más elevados en los de corta duración), sean o no tunelizados, y < 1 por 1000 días para las cánulas de inserción periférica y los dispositivos totalmente implantados (57). Globalmente, no más de la tercera parte de los catéteres colonizados produce bacteriemia. En torno al 8% a 10% de los catéteres centrales cursan con infección local del punto de salida (incidencia de 0,5 a 1 por 1000 días, sean o no tunelizados) (58, 59), mientras que la infección del trayecto subcutáneo en las vías tunelizadas o de la bolsa de los reservorios es inferior al 5% (incidencia <0,5 por 1000 días). Las cánulas centrales de inserción periférica se asocian con una elevada incidencia (en torno al 25%) de flebitis, habitualmente de etiología no infecciosa (60).

La razón de la discrepancia observada entre la elevada frecuencia de colonización de los catéteres, en particular de su superficie externa, y la incidencia de infección clínica no ha sido definitivamente aclarada. Es bien conocido que el riesgo de infección local y bacteriemia está directamente relacionado con la concentración de microorganismos presentes en el catéter y la especie bacteriana en cuestión (61). La probabilidad de bacteriemia es aproximadamente del 20% cuando la concentración de microorganismos extraídos por sonicación del segmento intravascular se sitúa en

tre 10^2 y 10^3 UFC/ml, pero supera el 70% cuando la concentración recuperada es igual o mayor que 10^7 UFC/ml. Por otro lado, la incidencia de bacteriemia es más elevada cuando el catéter está colonizado por *S. aureus*, *C. albicans* o *E. cloacae* que cuando se trata de *S. epidermidis* u otros microorganismos. Como ya se ha comentado, *S. aureus* tiene además una especial tendencia a causar infección del lugar de salida y del túnel o bolsa subcutáneos. La biomasa bacteriana refleja probablemente la extensión de la biopelícula asentada sobre la superficie del catéter y la cuantía de microorganismos localizados en las capas más próximas a la interfase tisular (sea la sangre o el tejido celular subcutáneo) que pueden desprenderse y causar bacteriemia o infección local. La virulencia del patógeno y la capacidad fagocítica del huésped presumiblemente modulan la concentración de microorganismos necesaria para inducir manifestaciones clínicas. Aunque no de manera uniforme (60), el desarrollo de neutropenia se ha asociado con un mayor riesgo de infección clínica relacionada con el catéter (59, 62). Considerando que los agentes que colonizan los catéteres con mayor frecuencia son *S. epidermidis* y otras especies de estafilococos coagulasa negativos, es muy probable que muchos dispositivos se retiren antes de que se alcance la biomasa crítica. Resulta también físicamente plausible que la colonización de la luz del catéter se asocie con un mayor riesgo de inducir bacteriemia, dado que las fuerzas de cizallamiento ejercidas por la dinámica de fluidos sobre la biopelícula son más intensas en el interior de la cánula que en su superficie externa. Por otro lado, la biopelícula intraluminal (y la biomasa bacteriana) probablemente es más extensa que la extraluminal, puesto que abarca la longitud completa del dispositivo y no sólo la del segmento intravascular.

La formación de biopelículas dificulta enormemente la erradicación microbiana, debido a que los microorganismos, especialmente los situados más cerca del biomaterial, se tornan tolerantes a la acción bactericida o fungicida de los antibióticos (7, 63). De hecho, no es raro que para lograr la erradicación microbiana en un plazo de tiempo corto sea necesario exponer durante varias horas la biopelícula a concentraciones antibióticas superiores a mil veces la CMI para el microorganismo en cuestión (64). Tales concentraciones son por lo general inalcanzables incluso tras la administración de las dosis máximas tolerables de la mayoría de los fármacos disponibles, pero pueden conseguirse fácilmente mediante la aplicación tópica intraluminal de soluciones concentradas de antimicrobianos. Como la luz de una cánula tiene un volumen habitualmente no superior a 2 ml, la cantidad total de antibiótico requerida es mínima. Esta técnica se conoce como "sellado del catéter".

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección de un catéter intravenoso requiere, además de la presencia de un síndrome clínico que plantee la cuestión, algún tipo de evidencia de que el propio dispositivo está colonizado. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico es claro cuando existe inflamación, necrosis o supuración en el lugar de salida, el trayecto subcutáneo (dispositivos tunelizados) o la bolsa de los reservorios totalmente implantados. Sin embargo, como ya se ha comentado, la presencia de tales signos locales constituye la excepción más que la regla. Tampoco es frecuente ni específica de infección la tromboflebitis de la vena canalizada, sobre todo cuando se asocia a un catéter central de inserción periférica. Dado que la presencia de signos inflamatorios locales o flebitis constituye, en términos generales, una indicación para la retirada del catéter, el diagnóstico podrá confirmarse en último término mediante el aislamiento del microorganismo del eventual exudado o del cultivo de los segmentos subcutáneo o intravascular del dispositivo. En estas circunstancias, la superficie externa del catéter está uniformemente colonizada y cualquier técnica de cultivo (cualitativa, cuantitativa o semicuantitativa) tiene probablemente las mismas posibilidades de detectar el auténtico agente etiológico.

El dilema respecto a la causalidad de un dispositivo intravenoso se plantea en la situación frecuente del enfermo que desarrolla un síndrome febril o sepsis sin signos inflamatorios locales, con o sin documentación posterior de bacteriemia. La probabilidad de que el catéter sea el auténtico origen aumenta cuando no existe ningún otro foco infeccioso evidente, el microorganismo aislado de los hemocultivos es típico, como un estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus* o una especie de *Candida*, o la bacteriemia o fungemia es persistente. En el caso de los dispositivos que se utilizan intermitentemente, la aparición de fiebre y escalofríos estrechamente asociada con la perfusión de líquidos (incluidas soluciones concentradas de antibióticos) es altamente sugestiva de colonización endoluminal. La sintomatología clínica sigue siendo un método poco sensible, ya que hasta un 85% de los catéteres sospechosos retirados en el contexto de la investigación de nuevos episodios febriles son a la postre estériles (65). No obstante, si se documenta bacteriemia en un paciente no neutropénico portador de un catéter y sin otro foco séptico obvio, el microorganismo en cuestión puede recuperarse del dispositivo en más del 80% de los casos (66). Por la discrepancia existente entre la eventual presencia de microorganismos en un catéter y el desarrollo de sintomatología clínica o bacteriemia, así como por la excelente correlación entre esta última y la concentración de microorganismos en el dispositivo, ha llegado a

aceptarse por consenso que para atribuir con certeza a un catéter el origen de la bacteriemia es necesario que el microorganismo aislado en la sangre se recupere también del dispositivo en concentraciones “significativas”. Los valores críticos habitualmente aceptados son aquellos que han demostrado una mejor relación entre sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de bacteriemia: ≥ 15 UFC en una placa sobre la que se ha hecho rodar el extremo intravascular del catéter (cultivo semicuantitativo) (67), $\geq 10^3$ UFC/ml tras el lavado tanto de la superficie luminal como externa del segmento intravascular (68, 69) o $\geq 10^2$ UFC/ml tras la sonicación (61). El método semicuantitativo detecta sólo la presencia de microorganismos en la superficie externa del catéter, mientras que los métodos cuantitativos mencionados, al evaluar también la biopelícula luminal, tienden a ser más sensibles (70), sobre todo en las cánulas venosas centrales que llevan colocadas más de diez días. El aislamiento en el catéter del mismo microorganismo que en sangre por un método no cuantitativo no se acepta como prueba suficiente de que el dispositivo constituye el origen de la bacteriemia, al no poderse descartar la contaminación accidental durante el proceso de retirada. No obstante, en la práctica, los cultivos cualitativos han resultado igual de sensibles y sólo un 10% menos específicos que los cuantitativos o semicuantitativos para el diagnóstico de bacteriemia (65).

El inconveniente obvio de los métodos diagnósticos basados en el cultivo del catéter es que obligan a su retirada. Cuando el paciente requiere un dispositivo intravenoso durante periodos prolongados de tiempo, su retirada implica la inserción inmediata de otro. La implantación en un nuevo lugar acarrea un cierto riesgo de complicaciones mecánicas en todos los enfermos y de hemorragia en los pacientes plaquetopénicos. El recambio por el mismo sitio a través de una guía, aunque reduce la incidencia de lesiones derivadas de la punción, puede transferir el microorganismo desde el dispositivo antiguo al nuevo si aquél estaba colonizado, y aumentar la incidencia de complicaciones infecciosas (71). Por tanto, en los pacientes que requieren una cateterización venosa prolongada resulta esencial, de no existir una indicación clínica para la extracción inmediata de la cánula, realizar un mínimo trabajo diagnóstico que permita asegurar con un alto grado de certidumbre la existencia de colonización endoluminal. Las técnicas descritas se basan en documentar recuentos bacterianos elevados en muestras de sangre extraídas a través del catéter (superiores a los previsibles o hallados en la sangre periférica de los pacientes con bacteriemia) o en cepillados directos de la luz del dispositivo. Los siguientes procedimientos y resultados han demostrado tener una excelente sensibilidad y es-

pecificidad para el diagnóstico de bacteriemia relacionada con el catéter (tomando como prueba definitiva el hallazgo de un crecimiento microbiano significativo en el segmento intravascular por métodos cuantitativos o semicuantitativos):

- Un cociente de concentración de microorganismos en sangre extraída a través del catéter respecto a sangre periférica $\geq 5-10$ (72-74).
- Un recuento en sangre extraída a través del catéter >100 UFC/ml (73).
- Un recuento >100 UFC/ml de un cepillado de la luz del catéter (45).
- La visualización de microorganismos en las tinciones de Gram o naranja de acridina de la capa leucocitaria obtenida mediante citocentrifugación de una muestra de sangre extraída del catéter (indicativa de la presencia de >1000 UFC/ml) (46).
- La detección de crecimiento microbiano por sistemas automáticos no radiométricos dos o más horas antes en el hemocultivo de sangre extraída a través del catéter que en la obtenida por punción periférica (75).

Desgraciadamente, la práctica de hemocultivos cuantitativos no es habitual en la mayoría de los laboratorios y existen dudas acerca de la seguridad del cepillado endoluminal, en relación con el cual se han descrito efectos adversos tales como inducción de bacteriemia, arritmias y embolias. La técnica de citocentrifugación con tinción de Gram y naranja de acridina es rápida y asequible a cualquier laboratorio. De igual forma, el registro del tiempo hasta la positividad puede implantarse fácilmente en las normas de cualquier laboratorio que disponga de sistemas automáticos adecuados para el procesamiento de hemocultivos (una técnica bastante extendida en la actualidad). Es obvio, sin embargo, que la posible implicación de un catéter en el origen de un episodio febril o séptico sin otro foco evidente y que cursa con hemocultivos periféricos negativos sólo puede establecerse mediante la práctica del cepillado endoluminal, hemocultivos cuantitativos o tinción de la sangre extraída a través del catéter. Todas estas técnicas tienen el inconveniente práctico de que en una proporción variable de enfermos no puede extraerse sangre a través del catéter sospechoso, circunstancia frecuente con las cánulas centrales de inserción periférica.

Algunos otros procedimientos pueden ayudar a evaluar la posible colonización de un catéter. Es improbable que el segmento intravascular de un dispositivo sospechoso presente una colonización significativa cuando el cultivo de

la piel de alrededor del lugar de la inserción (tomado con un escobillón) muestre <100 UFC en el cultivo semicuantitativo o <1000 UFC en el cuantitativo (valor predictivo negativo $>90\%$) (32). De igual forma, la ausencia de crecimiento bacteriano en el frotis de la piel circundante al lugar de la inserción y conexiones (<5 UFC) se asocia con una probabilidad de que el paciente no sufra bacteriemia asociada con el catéter $>80\%$ (33). Por otro lado, la positividad reiterada durante dos o más días sucesivos del cultivo del líquido contenido en el catéter es indicativa de colonización clínicamente relevante de la luz del dispositivo, como se desprende de un estudio (76) en el cual todos los pacientes neutropénicos en que se constató este hallazgo acabaron desarrollando bacteriemia. Por último, un hemocultivo convencional negativo de sangre extraída a través de una cánula sospechosa colocada durante un periodo de tiempo prolongado, prácticamente la descarta como fuente de la infección (77).

TRATAMIENTO

Ante la aparición de un síndrome febril en un paciente portador de un catéter sin otro foco evidente, las primeras cuestiones a plantear son la práctica de un mínimo trabajo diagnóstico destinado a confirmar la posible implicación de

la cánula, así como la conveniencia de retirar inmediatamente el dispositivo e iniciar un tratamiento antibiótico empírico (Fig. 1). La práctica de al menos dos hemocultivos, uno de sangre extraída del catéter y otro de la punción de una vena periférica, es siempre recomendable y si se dispone de la tecnología necesaria deben procesarse por métodos cuantitativos o determinarse el tiempo hasta la detección del crecimiento bacteriano. Al realizar un hemocultivo con sangre extraída a través del catéter no parece necesario ni conveniente desprestigiar el líquido intraluminal (habitualmente una mezcla de suero fisiológico y heparina), ya que esta práctica puede disminuir la rentabilidad diagnóstica. En los pacientes con varios catéteres sin signos de infección local es conveniente realizar un hemocultivo de cada uno de ellos. La práctica de un hemocultivo con sangre extraída del catéter probablemente puede obviarse cuando existen circunstancias que hacen recomendable la retirada inmediata del catéter, ya que la implicación de este último en el cuadro séptico del enfermo podrá determinarse a posteriori mediante el cultivo del segmento intravascular. En el caso habitual de que no se den las condiciones para la retirada inmediata del dispositivo, conviene recordar que la positividad de un hemocultivo de sangre extraída a través del catéter tiene un valor predictivo de bacteriemia verdadera de tan sólo un 63% (78, 79), y la implicación definitiva del caté-

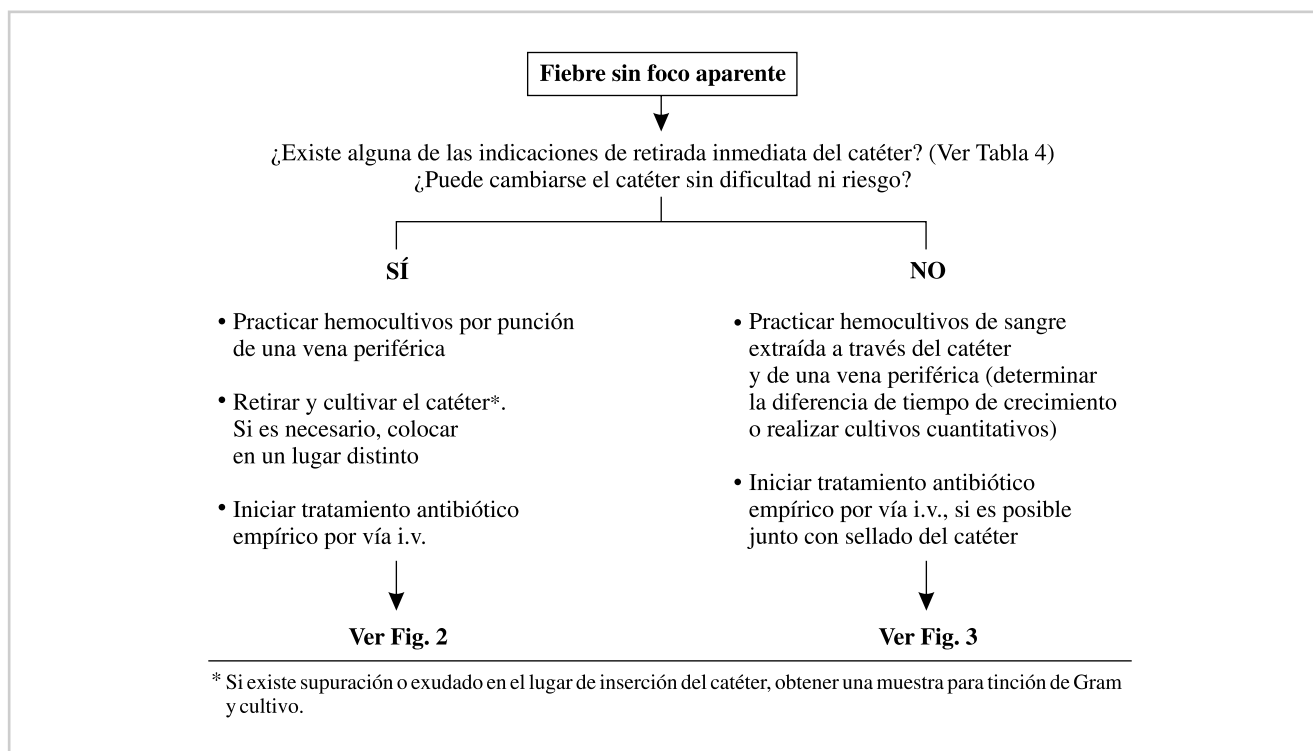


Figura 1. Diagnóstico y tratamiento de la infección asociada a catéter venoso de larga duración.

ter como origen de ésta será difícil de no recurrir al cultivo cuantitativo o a la tinción de Gram o con naranja de acridina (véase el apartado de Diagnóstico).

Indicaciones de retirada del catéter

Varias circunstancias hacen recomendable la retirada del catéter (Tabla 3), ya sea de forma inmediata o diferida (48 a 72 horas tras el inicio del síndrome febril o séptico), una vez conocidos los resultados de los hemocultivos. El catéter intravenoso ha de retirarse inmediatamente en las siguientes situaciones:

- Sepsis grave, "shock" séptico o evidencia de complicaciones como embolia pulmonar, embolia periférica, endocarditis u otras metástasis sépticas, ya que cualquier demora en la eliminación del foco infeccioso puede acarrear la muerte del enfermo o el desarrollo de complicaciones.
- Presencia de flebitis supurada, eritema, supuración o necrosis en el punto de salida de un dispositivo no tu-

nelizado, el trayecto subcutáneo de una cánula tunelizada o la bolsa del reservorio de un catéter totalmente implantado. La existencia de signos inflamatorios alrededor del segmento extravascular del catéter indica el asentamiento de una biopelícula bacteriana en su superficie externa y, en esta localización, es improbable que un antibiótico apropiado administrado por vía sistémica alcance las concentraciones necesarias para erradicar la infección en un plazo de tiempo razonablemente corto. Una excepción a esta regla la constituye la infección circunscrita al lugar de salida cutáneo (extensión < 2 cm) de los catéteres tunelizados, muchas de las cuales pueden curar con tratamiento antibiótico sistémico a no ser que sea evidente en la tinción del exudado (o cultivo posterior) la presencia de hongos o micobacterias (11).

Una vez conocidos los resultados de los hemocultivos, es recomendable retirar el catéter en las siguientes circunstancias:

- Fracaso del tratamiento conservador, demostrado por la persistencia de la sepsis o la bacteriemia después de 48 horas de haberse iniciado un tratamiento antibiótico apropiado que incluya el sellado del catéter. La mera administración sistémica a través del propio dispositivo de un antibiótico frente al cual el microorganismo sea sensible *in vitro* no puede considerarse un "tratamiento apropiado" de la biopelícula endoluminal, ya que los tiempos habituales de exposición derivados de la administración intermitente de soluciones concentradas de antibióticos a través de una cánula son insuficientes para que el antibiótico infundido tenga efecto alguno sobre la biopelícula bacteriana (80).
- Bacteriemia documentada por agentes asociados con una tasa elevada de complicaciones metastásicas (*S. aureus* y todos los hongos) (81-85), mortalidad asociada a la persistencia de la bacteriemia (*P. aeruginosa*) (86) o frente a los cuales puede no disponerse de un antibiótico adecuado para el tratamiento intraluminal (especies de *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *A. baumannii*, micobacterias de crecimiento rápido e infección polimicrobiana) (87-91). No obstante, también es cierto que existe una experiencia limitada que indica que *S. aureus*, *P. aeruginosa* y en menor medida otros bacilos gramnegativos no fermentadores o *Candida* pueden responder al sellado del catéter (91, 92). Aunque se ha de tener escasa reticencia para retirar un catéter de duración prolongada causante de bacteriemia por cualquiera de estos microorganismos, en pacientes seleccionados sin otras características que indi-

Tabla 3. Indicaciones de retirada del catéter de larga duración con infección asociada.

Indicaciones de retirada inmediata:

- Flebitis o celulitis en el trayecto subcutáneo¹
- Criterios de sepsis grave²
- Metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis, retinitis u otras)
- Existencia de factores de riesgo de colonización endovascular³

Indicaciones de retirada diferida:

- Persistencia de la sepsis o de la bacteriemia después de 48 horas de tratamiento antibiótico apropiado (incluyendo el sellado del catéter)
- Bacteriemia por microorganismos asociados a una tasa elevada de complicaciones metastásicas (*S. aureus* o *Candida* spp.) o sepsis grave (*P. aeruginosa*) o frente a los que puede no disponerse de un régimen de tratamiento antibiótico apropiado para sellar el catéter⁴

¹Excepto la infección circunscrita al punto de inserción (extensión < 2 cm) de un catéter tunelizado.

²Sepsis con hipotensión, hipoperfusión cutánea o fallo de un órgano.

³Valvulopatía o material protésico endovascular. Si la retirada y colocación de un nuevo catéter tiene dificultades o riesgos importantes (catéter tunelizado o reservorio subcutáneo, falta de otros accesos venosos, alto riesgo de complicaciones derivadas de la inserción) puede considerarse dejar el catéter en su lugar en espera del resultado de los cultivos siempre que sea posible el sellado con un glucopéptido.

⁴Antibiótico inestable o necesidad de asociaciones de compatibilidad desconocida.

quen la retirada y en los cuales la colocación de un nuevo dispositivo resulte particularmente problemática puede optarse por el sellado cuando el agente causal sea una bacteria o una especie de *Candida* para las que se disponga de un fármaco bactericida o fungicida apropiado.

- c) La documentación de bacteriemia por cualquier microorganismo en pacientes portadores de prótesis endovasculares o valvulopatía significativa, con el objeto de minimizar el riesgo de infección de ésta.

Colocación de un nuevo catéter

La colocación de un nuevo catéter central tras la retirada de otro sospechoso de ser el origen de una sepsis ha de realizarse bajo cobertura antibiótica parenteral apropiada, con el objeto de evitar la colonización del nuevo dispositivo por un eventual microorganismo circulante. La nueva cánula ha de colocarse en un lugar distinto al que ocupó el dispositivo retirado. No obstante, en casos seleccionados en que el riesgo de insertar un nuevo dispositivo sea muy elevado o no se disponga de otros accesos vasculares y la única indicación para retirar el catéter sea la documentación de bacteriemia o fungemia, puede optarse por el recambio a través de una guía siempre que se tomen precauciones adicionales para evitar la colonización intraluminal de la nueva cánula. Está comprobado que los catéteres infectados por microorganismos distintos de *Candida* o micobacterias de crecimiento rápido pueden cambiarse de forma segura mediante una guía si se administra una dosis intravenosa de un antibiótico apropiado inmediatamente antes del procedimiento y se expone de forma inmediata la luz del nuevo catéter a concentraciones muy elevadas del mismo fármaco (>1000 mg/l, mediante infusión en bomba) durante 8 a 12 horas (93). Una alternativa práctica a la infusión en bomba puede ser el sellado de la nueva cánula durante un periodo de tiempo similar. En los pacientes en que se plantee la inserción de un nuevo catéter tunelizado o reservorio subcutáneo es prudente constatar que la bacteriemia inicial ha desaparecido (hemocultivos negativos), si bien existen pruebas experimentales de que el riesgo de recolonización de un nuevo dispositivo puede ser mínimo tras tan sólo 12 horas de haber retirado la cánula colonizada (94).

Tratamiento empírico inicial

La elevada incidencia de complicaciones derivadas de la infección de un catéter intravenoso de duración prolon-

gada (89) hace recomendable que todo paciente con signos sistémicos de infección posiblemente relacionados con el catéter reciba tratamiento antibiótico empírico apropiado (Tabla 4), con un régimen activo frente a estafilococos resistentes a la oxacilina y bacilos gramnegativos, incluido *P. aeruginosa*. La única excepción a esta pauta la constituye la fiebre sin foco aparente en el paciente neutropénico. En esta población, la probabilidad de que un síndrome febril o séptico de nueva aparición se origine en un foco distinto al catéter es elevada, y en ausencia de "shock", signos inflamatorios locales o evidencia de colonización por determinados microorganismos, la monoterapia con un beta-lactámico antipseudomónico con actividad adicional frente al componente aerobio de la flora oral (cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico) se considera el tratamiento de elección (95, 96). La inclusión de un antibiótico específico frente a estafilococos coagulasa negativos (glucopéptido) puede demorarse sin riesgo para el paciente hasta que se haya documentado la existencia de bacteriemia (97).

En la actualidad se dispone de cuatro antibióticos generalmente efectivos frente a los estafilococos resistentes a la oxacilina: vancomicina, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina y linezolid (9).

La teicoplanina tiene una actividad similar a la vancomicina frente a los estafilococos coagulasa negativos y muestra una elevada capacidad de adherencia a la pared de los catéteres, cuatro veces superior a la de la vancomicina, sobre todo en las superficies de polímeros de silicona (98). Desde el punto de vista clínico, la eficacia de la teicoplanina en el tratamiento de la bacteriemia por grampositivos asociada o no a catéteres intravenosos en pacientes inmunodeprimidos ha sido similar a la de la vancomicina, pero con una menor incidencia de efectos adversos (99-102).

La asociación quinupristina-dalfopristina se ha comparado con la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia estafilocócica relacionada con el catéter en un pequeño estudio aleatorizado que demostró una eficacia similar de ambos antibióticos (103). Aunque quinupristina-dalfopristina es activa *in vitro* frente a biopelículas de *S. epidermidis* (104), su utilización se ha relacionado con una incidencia elevada de efectos adversos venosos y a veces resulta problemática por la inhibición del metabolismo de otros fármacos que utilizan la vía del citocromo P-450. Además, quinupristina-dalfopristina resulta incompatible en solución con diversos fármacos (105). De hecho, no se ha establecido su compatibilidad con la heparina ni existe experiencia respecto a su eventual utilidad en el sellado de los catéteres.

La eficacia del linezolid en el tratamiento de la sepsis relacionada con dispositivos intravenosos está siendo estu-

Tabla 4. Tratamiento antibiótico de la infección asociada al catéter.

Microorganismo	Tratamiento sistémico	Tratamiento local (sellado) ¹
Desconocido, tratamiento empírico inicial	Teicoplanina 800-1200 mg (1ª dosis) seguido de 400 mg/día o vancomicina 1 g/12 h + Betalactámico i.v. ²	Teicoplanina 5-10 mg/ml o vancomicina 5-10 mg/ml
<i>Staphylococcus aureus</i> o estafilococos coagulasa negativos – Sensibles a la meticilina	Cloxacilina 1 g/4-6 h i.v. ³	Teicoplanina 5-10 mg/ml o vancomicina 5-10 mg/ml
– Resistentes a la meticilina	Teicoplanina 800-1200 mg (1ª dosis) seguido de 400 mg/día o vancomicina 1 g/12 h o linezolid 600 mg/12 h o quinupristina-dalfopristina 500 mg/8-12 h	Teicoplanina 5-10 mg/ml o vancomicina 5-10 mg/ml
<i>Enterococcus</i> spp. – Sensibles a la ampicilina	Ampicilina 1 g/4 h i.v. + Gentamicina 5 mg/kg/día	Teicoplanina 5-10 mg/ml o vancomicina 5-10 mg/ml
– Resistentes a la ampicilina	Teicoplanina 800-1200 mg (1ª dosis) seguido de 400 mg/día o vancomicina 1 g/12 h + Gentamicina 5 mg/kg/día	Teicoplanina 5-10 mg/ml o vancomicina 5-10 mg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/6-8 h o ceftazidima o cefepima 2 g/8 h o imipenem o meropenem 1 g/8 h o ciprofloxacino 400 mg/8-12 h + Tobramicina 5 mg/kg/día o amikacina 15 mg/kg/día ⁴	Amikacina 10 mg/ml o ceftazidima 5-10 mg/ml o cefepima 5-10 mg/ml
<i>Enterobacter</i> spp.	Imipenem o meropenem 1 g/8 h o levofloxacino 500 mg/día o ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v.	Amikacina 5-10 mg/ml o ciprofloxacino ⁵ 5-10 mg/ml
<i>Candida</i> spp.	Fluconazol 600-800 mg (1ª dosis) seguido de 400 mg/día ⁶	Amfotericina B desoxicolato 2,5 mg/ml

¹Pueden añadirse 50 UI de heparina.

²Betalactámico preferiblemente con actividad frente a *P. aeruginosa* (sobre todo en el paciente neutropénico). En caso de sepsis grave o “shock” séptico añadir amikacina.

³Otras alternativas por vía i.v. son la cefazolina (1 g/8 h) y la amoxicilina-ácido clavulánico (2-0,2 g/8 h).

⁴Si el catéter se ha retirado y no existe evidencia de metástasis puede realizarse monoterapia con el betalactámico.

⁵El ciprofloxacino no debe mezclarse con heparina.

⁶En caso de que el aislamiento no sea sensible al fluconazol o no se disponga del antifungograma y el paciente haya recibido profilaxis con fluconazol o cumpla criterios de sepsis grave, el fluconazol debe sustituirse por caspofungina 70 mg (1ª dosis) seguido de 50 mg/día, voriconazol 6 mg/kg/12 h (1ª dosis) seguido de 4 mg/kg/12 h o una formulación lipídica de amfotericina B 3-5 mg/kg/día.

diada en la actualidad en un ensayo clínico de asignación aleatoria. Existe evidencia *in vitro* de que puede ser útil en el tratamiento de biopelículas bacterianas (106).

De lo anteriormente expuesto puede deducirse que los antibióticos de primera elección de forma empírica frente a los microorganismos grampositivos implicados con frecuencia en la sepsis relacionada con el catéter continúan siendo los glucopéptidos (teicoplanina y vancomicina). La activi-

dad frente a gramnegativos puede obtenerse con un betalactámico antipseudomónico (ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, aztreonam o un carbapenémico), y en pacientes con sepsis grave o “shock” es prudente la asociación inicial de amikacina (Tabla 4). Siempre que sea posible es recomendable proceder al sellado con un glucopéptido de todo catéter sospechoso de ser el origen de un nuevo episodio febril o séptico.

Tras el inicio del tratamiento empírico los pacientes han de ser sistemáticamente reevaluados a las 48-72 horas, momento en que se dispondrá del resultado de los estudios microbiológicos.

Tratamiento definitivo

El tratamiento definitivo (Tabla 4) de los episodios febriles o de sepsis posiblemente relacionados con el catéter depende de las siguientes variables: a) retirada inicial del dispositivo, b) documentación de bacteriemia y microorganismo causante, c) respuesta clínica en las primeras 48-72 horas de tratamiento empírico.

a) El catéter se retiró inicialmente (Fig. 2)

a.1) Hemocultivos iniciales negativos

– *Respuesta al tratamiento empírico en las primeras 48-72 horas:* el régimen empírico puede suspenderse tres

días después de alcanzada la defervescencia. Los pacientes con prótesis endovasculares o valvulopatía en que el cultivo de la punta revele un crecimiento significativo de cualquier microorganismo deben vigilarse desde el punto de vista clínico para detectar precozmente la presencia de infección, y resulta prudente realizar hemocultivos de control tras la suspensión del tratamiento antibiótico. La misma actitud está justificada si el cultivo de la punta resulta positivo para *S. aureus* en cualquier enfermo o para una especie de *Candida* en pacientes neutropénicos o con otros factores de riesgo de candidiasis diseminada. Los pacientes con signos de inflamación local deben recibir tratamiento apropiado frente al agente causal durante 10-14 días o hasta la resolución de la celulitis, y en caso de supuración o necrosis subcutánea estará indicado el drenaje quirúrgico.

– *Falta de respuesta al tratamiento empírico:* la negatividad de todos los cultivos (incluido el del catéter) debe motivar la búsqueda de otros focos o causas de la fiebre

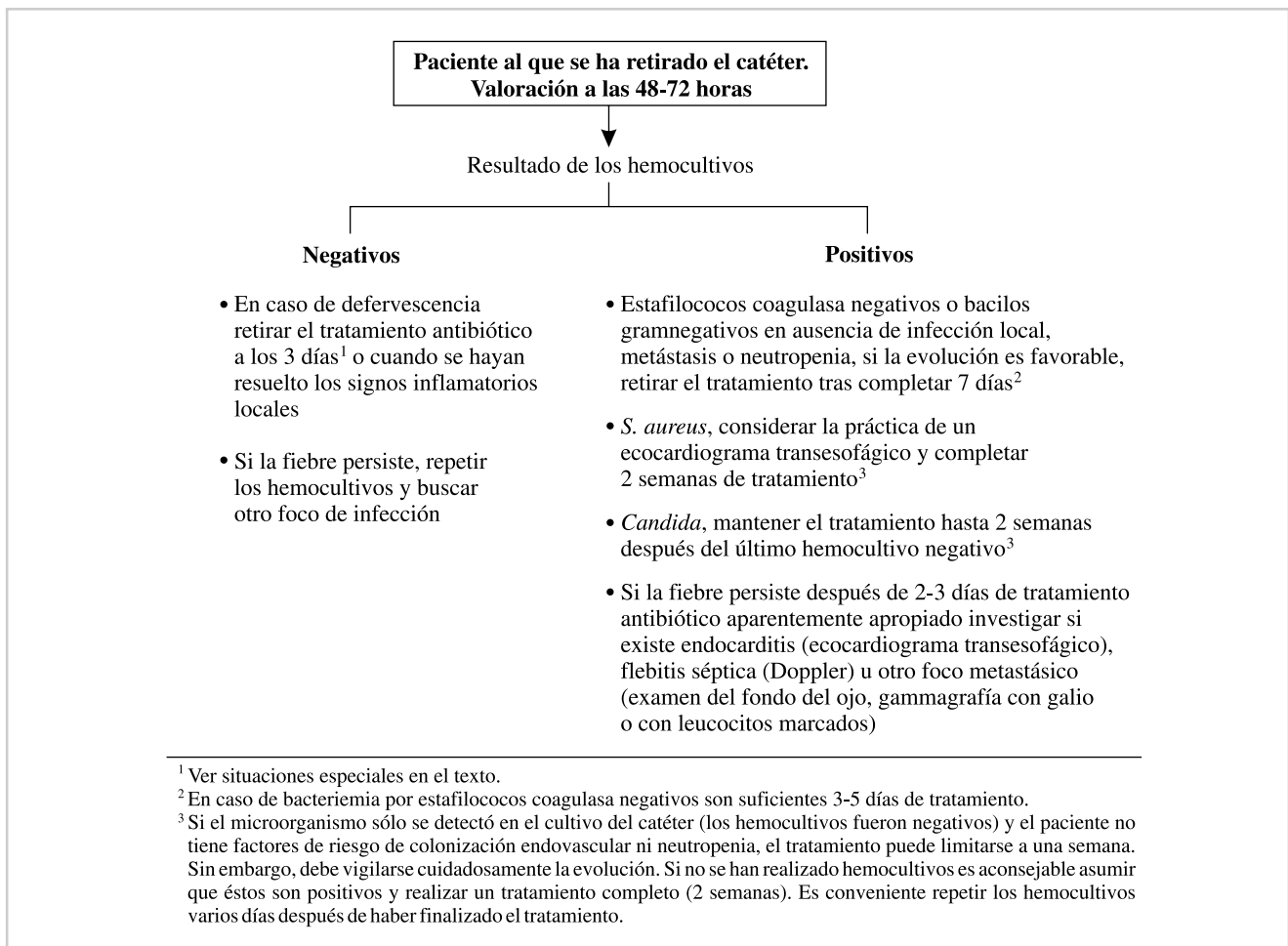


Figura 2. Tratamiento de la infección asociada a catéter venoso en los pacientes en que se ha retirado el catéter.

o sepsis y el ajuste del tratamiento antibiótico a ellos. En los pacientes sin foco séptico alternativo cuyo único cultivo positivo sea el del catéter, está indicado el ajuste del régimen empírico al microorganismo aislado y la búsqueda de complicaciones metastásicas. En tales circunstancias probablemente está justificada la práctica de un ecocardiograma en los pacientes con prótesis endovasculares o si el microorganismo aislado es *S. aureus*. De ser positivo el cultivo del segmento intravascular para una especie de *Candida*, los pacientes neutropénicos o con otros factores de riesgo de candidiasis diseminada deben recibir tratamiento antifúngico apropiado. En aquellos casos en que el cultivo de la punta sea positivo para *S. aureus* o *Candida* y no se hayan realizado hemocultivos, es prudente asumir la existencia de bacteriemia o fungemia y realizar un tratamiento apropiado (véase el apartado siguiente).

a.2) Hemocultivos iniciales positivos

El tratamiento de los pacientes con bacteriemia documentada debida a un estafilococo coagulasa negativo u otro coco grampositivo distinto de *S. aureus* no difiere del de los enfermos en que no se ha documentado bacteriemia (véase el apartado a.1). En caso de bacteriemia por *S. aureus*, un estudio mostró que hasta un 23% de los pacientes puede presentar endocarditis (107), por lo que se recomienda la realización sistemática de un ecocardiograma transesofágico, que probablemente será coste-efectivo (108). No obstante, la práctica de un ecocardiograma transesofágico puede omitirse cuando la exploración no sea fácilmente asequible y en aquellos pacientes sin signos clínicos de valvulopatía y sin prótesis endovasculares que quedan afebriles a las 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento empírico. En ausencia de complicaciones metastásicas, todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* deben recibir un tratamiento antibiótico apropiado durante dos semanas. Los betalactámicos antiestafilocócicos (cloxacilina, cefalotina, cefazolina) tienen una actividad superior a los glucopéptidos frente a las cepas de *S. aureus* sensibles a la oxacilina y deben utilizarse preferentemente. Las dosis y vía de utilización más apropiadas no han sido definidas adecuadamente, pero se recomienda un mínimo de 4 g/día de una penicilina isoxazólica o una cefalosporina de primera generación administradas por vía parenteral (109). En los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* resistente a la oxacilina debe continuarse la administración del glucopéptido o emplear, si existe algún problema derivado de su utilización, linezolid o quinupristina-dalfopristina. La eventual indicación de pautas orales en los enfermos que requieren una cateterización venosa prolongada rara vez se plantea, dado

que la retirada de un dispositivo supone la colocación más o menos inmediata de otro. Debe tenerse en cuenta, además, que aunque no existen por el momento datos que permitan estimar la posible eficacia de pautas orales en este contexto, es dudoso que las penicilinas antiestafilocócicas, incluso administradas a dosis altas (1 g de cloxacilina cada 6 horas o 1 g de amoxicilina-ácido clavulánico cada 8 horas), satisfagan los requerimientos farmacodinámicos teóricamente necesarios para curar focos metastásicos por *S. aureus* sensibles a la oxacilina, en particular los endovasculares. Frente a estos microorganismos es probable que una quinolona con actividad aumentada frente a grampositivos (levofloxacino, moxifloxacino), clindamicina o linezolid puedan ser las alternativas más convenientes. Considerando su excelente biodisponibilidad oral y eficacia clínica (110, 111), el linezolid constituye el antibiótico más atractivo para el tratamiento oral de la bacteriemia por *S. aureus* resistente a la oxacilina.

El hallazgo de *Candida* en los hemocultivos es también una indicación para la administración sistemática de antifúngicos apropiados durante 14 días tras el último hemocultivo positivo, si no existe evidencia de complicaciones metastásicas. El fluconazol (400 mg/día v.o. o i.v.) es apropiado para *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. lusitanae* (112); en cambio, *C. glabrata* y *C. krusei* requieren tratamiento con caspofungina, voriconazol o amfotericina B.

La duración del tratamiento de la bacteriemia por bacilos gramnegativos cuando se ha retirado el catéter y el paciente ha respondido al tratamiento empírico no ha sido bien definida. No obstante, puesto que en estos pacientes la cánula se retiró por sepsis grave o infección local, parece recomendable un curso de 7 a 10 días de tratamiento. En todos los pacientes con bacteriemia producida por cualquier microorganismo, la persistencia de la fiebre o de la bacteriemia o fungemia pasadas 48 horas de la retirada del catéter debe motivar la búsqueda activa de complicaciones, tales como flebitis supurada, endocarditis u otras metástasis.

b) El catéter no se retiró inicialmente (Fig.3)

b.1) Hemocultivos negativos

Los pacientes con catéteres venosos de duración prolongada cuyos hemocultivos iniciales de sangre obtenida a través del catéter han sido negativos tienen pocas probabilidades de presentar infección del catéter.

- *Respuesta al tratamiento empírico en las primeras 48-72 horas:* en los enfermos no neutropénicos que responden al régimen antibiótico empírico, probablemente éste puede suspenderse al tercer día de haber alcanzado la defervescencia, manteniendo la observación clínica. De igual forma, si se optó además por el sellado inicial,

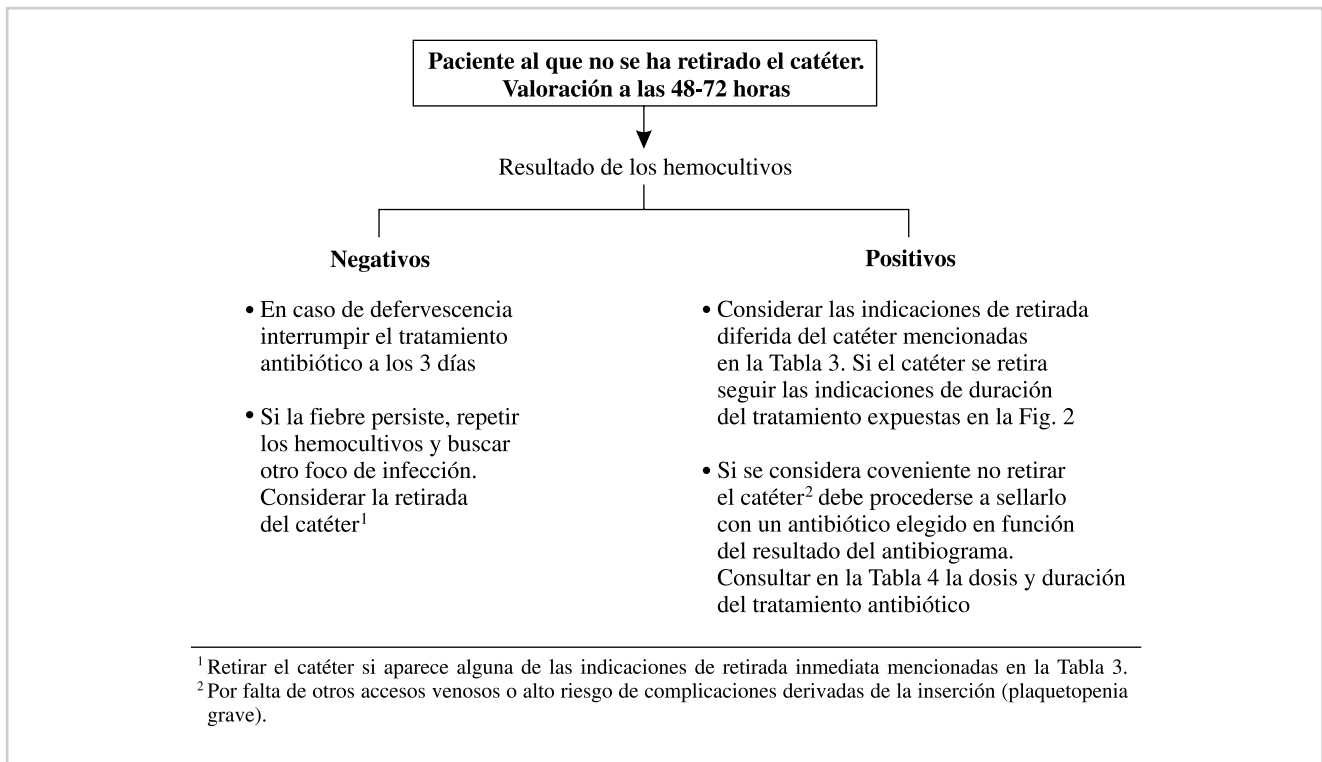


Figura 3. Tratamiento de la infección asociada a catéter venoso en los pacientes en que no se ha retirado el catéter.

éste puede interrumpirse en cuanto se ha descartado la existencia de bacteriemia. En los pacientes neutropénicos puede suspenderse el glucopéptido en cuanto se constata la negatividad de los hemocultivos iniciales, pero existe indicación de mantener el betalactámico antipseudomónico o un régimen alternativo oral durante al menos una semana o hasta la desaparición de la neutropenia.

- *Falta de respuesta al tratamiento empírico en las primeras 48-72 horas:* los pacientes no neutropénicos que continúan febriles a las 48-72 horas de instaurado el tratamiento empírico y cuyos hemocultivos iniciales han sido negativos deben ser rigurosamente evaluados en búsqueda de un foco séptico alternativo. Han de realizarse nuevos hemocultivos y, en estas circunstancias, puede mantenerse el régimen empírico. Si la fiebre persiste o el paciente sufre deterioro clínico en el curso de las 48 horas siguientes sin nuevos datos respecto al origen de la infección, resultará prudente retirar el catéter. En el paciente neutropénico, la persistencia de la fiebre es un problema relativamente común y deben seguirse las guías clínicas específicas (95, 96).

b.2) Hemocultivos positivos

Ante la documentación de bacteriemia procedente del catéter o sospechosa de serlo (microorganismo típico en

hemocultivos convencionales de sangre extraída del catéter sin otro foco evidente), el régimen empírico debe ajustarse y procederse inmediatamente al sellado intraluminal (o continuarlo si ya se había iniciado). Es conocido que alrededor del 80% de las bacteriemias relacionadas con el catéter producidas por estafilococos coagulasa negativos responden a la administración exclusiva de un antibiótico apropiado a través de la cánula durante dos semanas. Sin embargo, la tasa de recidiva en los pacientes así tratados es por lo menos del 20% (113), y por tanto resulta aconsejable proceder al sellado en cualquier circunstancia. El aislamiento en los hemocultivos de *S. aureus*, un hongo, un bacilo gramnegativo no fermentador o una micobacteria de crecimiento rápido hace recomendable la retirada del dispositivo, aunque en casos seleccionados puede optarse por el sellado (véase el apartado de Indicaciones de retirada del catéter).

Cuando el agente causal es un estafilococo coagulasa negativo, el tratamiento sistémico puede interrumpirse en una semana y proseguir con el sellado hasta completar 10-14 días. Respecto a otros microorganismos, las recomendaciones de administración de tratamiento sistémico a través del catéter infectado son similares a las descritas en el apartado a.2. La duración recomendada del sellado para microorganismos distintos a los estafilococos coagulasa negativos es de dos semanas. En caso de bacteriemia por *S. au-*

reus debe practicarse un ecocardiograma transesofágico y completar un curso antibiótico de 14 días si no se detectan complicaciones, sustituyendo el glucopéptido por cloxacilina si el microorganismo es sensible a la oxacilina. La candidemia sin evidencia de diseminación ha de tratarse con un antifúngico apropiado durante por lo menos 14 días desde el último hemocultivo positivo.

La persistencia de la fiebre o de la bacteriemia más allá de 48 horas después de iniciado el sellado de un catéter es una indicación para la retirada inmediata de éste. En tales circunstancias, cuando el paciente no presente trombocitopenia ni otros problemas que puedan aumentar el riesgo de complicaciones derivadas de la inserción, el nuevo catéter ha de implantarse en un lugar distinto. En casos seleccionados en que el agente causal sea distinto de *Candida* o una micobacteria de crecimiento rápido, y el riesgo de insertar un nuevo dispositivo sea elevado o no se disponga de otros accesos vasculares, puede optarse por el recambio a través de una guía siempre que se tomen precauciones para evitar la colonización intraluminal de la nueva cánula (véase el apartado de Colocación de un nuevo catéter). De no existir indicios de complicaciones sépticas ni otras circunstancias (neutropenia) que aconsejen prolongar la administración de antibióticos, el tratamiento sistémico apropiado puede mantenerse hasta 3-5 días después de la defervescencia cuando el agente causal sea distinto de *S. aureus* o *Candida*, o por lo menos 14 días si la infección se debe a estos microorganismos.

Sellado del catéter

La técnica del sellado (Tabla 4) consiste en la exposición de cada una de las luces del catéter a una concentración de antibiótico capaz de ejercer una actividad bactericida o fungicida sobre todas las células que componen la biopelícula. Diversos estudios *in vitro* han demostrado que esta práctica puede erradicar las biopelículas bacterianas y que la concentración recomendable debe ser por lo menos mil veces superior a la CMI del agente causal (64, 114). Aunque la experiencia clínica es limitada, el sellado del catéter ha sido eficaz en alrededor del 80% de los pacientes portadores de catéteres venosos centrales, catéteres de diálisis y reservorios subcutáneos, si bien en estos últimos y cuando el agente implicado es distinto de un estafilococo coagulasa negativo los resultados pueden ser peores (91, 115, 116). El volumen total de la solución debe ser el adecuado para rellenar completamente todas las luces del catéter (en general 2-5 ml). La duración óptima del contacto para cada pareja de microorganismo y antibiótico no ha sido

establecida con precisión. No obstante, es recomendable que los antibióticos con actividad dependiente del tiempo (glucopéptidos y betalactámicos) permanezcan en contacto con la biopelícula el mayor tiempo posible, o por lo menos un 50% del intervalo entre aplicaciones (un mínimo de 12 horas al día constituye una recomendación razonable). Cuando las necesidades de uso del catéter dificulten el cumplimiento de esta especificación, puede ser preferible recurrir al sellado con antibióticos como las quinolonas y los aminoglucósidos, cuya actividad bactericida es más rápida y dependiente de la concentración. La solución antibiótica se mezcla habitualmente con 50-100 UI de heparina para evitar la trombosis del catéter (117), aunque algunos autores consideran opcional la adición de ésta. La teicoplanina, la vancomicina, varios betalactámicos (cloxacilina, cefazolina, ceftazidima, cefepima) y los aminoglucósidos gentamicina y amikacina, a concentraciones de 5-10 mg/ml son compatibles con soluciones de heparina del orden de 5000 UI/ml, suelen permanecer activos un mínimo de tres días a 37 °C y mantienen concentraciones muy elevadas en la luz del catéter durante por lo menos 24 horas (118, 119). Por el contrario, el ciprofloxacino, a concentraciones superiores a 125 mg/l, precipita con la heparina, aunque por lo demás es estable durante un periodo de hasta diez días a 37 °C (120). Entre los antifúngicos, la amfotericina B es compatible y se ha utilizado a concentraciones de hasta 2,5 mg/ml (121). El contenido del catéter se extrae antes de la infusión de líquidos o del nuevo sellado. Al igual que otras manipulaciones de un catéter venoso central, el sellado intraluminal debe practicarse bajo condiciones de máxima asepsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goetz, A.M., Wagener, M.M., Miller, J.M., Muder, R.R. *Risk of infection due to central venous catheters: Effect of site of placement and catheter type*. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 842-845.
2. Robinson, D., Suhocki, P., Schwab, S.J. *Treatment of infected tunneled venous access hemodialysis catheters with guidewire exchange*. Kidney Int 1998; 53: 1792-1794.
3. Beathard, G.A. *Management of bacteremia associated with tunneled-cuffed hemodialysis catheters*. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1045-1049.
4. Stenqvist, O., Curelaru, I., Linder, L.E., Gustavsson, B. *Stiffness of central venous catheters*. Acta Anaesthesiol Scand 1983; 27: 153-157.
5. Di Costanzo, J., Sastre, B., Choux, R., Kasparian, M. *Experimental approach to prevention of catheter-related central venous thrombosis*. J Parenter Enteral Nutr 1988; 12: 190-194.
6. Götz, F., Peters, G. *Colonization of medical devices by coagulase-negative staphylococci*. En: Waldvogel, F.A., Bisno, A.L. (Eds.). *Infections associated with indwelling medical devices*, 3rd ed. American Society for Microbiology, Washington DC 2000; 55-88.
7. Pascual, A. *Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs*. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 256-264.

8. Sherertz, R.J., Carruth, W.A., Marosok, R.D., Espeland, M.A., Johnson, R.A., Solomon, D.D. *Contribution of vascular catheter material to the pathogenesis of infection: The enhanced risk of silicone in vivo.* J Biomed Mater Res 1995; 29: 635-645.
9. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Schmitz, F.J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R.N., Beach, M and the SENTRY Participants Group. *Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999.* Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl. 2): S114-132.
10. Clarke, D.E., Raffin, T.A. *Infectious complication of indwelling long-term central venous catheters.* Chest 1990; 97: 966-972.
11. Mayhall, C.G. *Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access.* En: Remington, J.S., Swartz, M.N. (Eds.). Current clinical topics in infectious diseases. Blackwell Scientific Publications, Boston 1992; 83-110.
12. Benezra, D., Kiehn, T.E., Gold, J.M., Brown, A.E., Armstrong, D. *Prospective study of infections in indwelling venous catheters using quantitative blood cultures.* Am J Med 1988; 85: 495-498.
13. Raad, I.I., Hanna, H.A. *Intravascular catheter-related infections. New horizons and recent advances.* Arch Intern Med 2002; 162: 871-878.
14. Bouza, E., Burillo, A., Muñoz, P. *Catheter-related infections: Diagnosis and intravascular treatment.* Clin Microbiol Infect 2002; 8: 265-274.
15. Eggimann, P., Pittet, D. *Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs.* Clin Microbiol Infect 2002; 8: 295-309.
16. Nicastrì, E., Petrosillo, N., Viale, P., Ippolito, G. *Catheter-related bloodstream infections in HIV-infected patients.* Ann NY Acad Sci 2001; 946: 274-290.
17. Nielsen, J., Ladefoged, S.D., Kolmos H.J.J. *Dialysis catheter-related septicemia – Focus on Staphylococcus aureus septicemia.* Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2847-2852.
18. Johnson, P.R., Decker, M.D., Edwards, K.M., Schaffner, W., Wright, P.F. *Frequency of Broviac catheter infection in pediatric oncology patients.* J Infect Dis 1986; 154: 570-578.
19. Mueller, B.U., Skelton, J., Callender, D.P.E. y cols. *A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients.* J Clin Oncol 1992; 10: 1943-1948.
20. Jean, G., Charra, B., Chazot, C. y cols. *Risk factors analysis for long-term tunneled dialysis catheter-related bacteriemias.* Nephron 2002; 91: 399-405.
21. García, E., Granier, I., Geissler, A., Boespflug, M.D., Magnan, P.E., Durand-Gasselin, J. *Surgical management of Candida suppurative thrombophlebitis of superior vena cava after central venous catheterization.* Intensive Care Med 1997; 23: 1002-1004.
22. Raad, I.I., Sabbagh, M.F. *Optimal duration of therapy for catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: A study of 55 cases and review.* Clin Infect Dis 1992; 14: 75-82.
23. Jernigan, J.A., Farr, B.M. *Short-course therapy of catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: A meta-analysis.* Ann Intern Med 1993; 119: 304-311.
24. Fowler, V.G. Jr., Li, J., Corey, G.R. y cols. *Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: Experience in 103 patients.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1072-1078.
25. Lecciones, J.A., Lee, J.W., Navarro, E.E. y cols. *Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: Analysis of 155 episodes.* Clin Infect Dis 1992; 14: 875-883.
26. Clancy, C.J., Barchiesi, F., DiFrancesco, L.F. y cols. *Clinical manifestations and molecular epidemiology of late recurrent candidemia, and implications for management.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 585-592.
27. Elliot, T.S.J., Moss, H.A., Tebbs, S.E. y cols. *Novel approach to investigate a source of microbial contamination of central venous catheters.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 210-213.
28. Livesley, M.A., Tebbs, S.E., Moss, H.A., Faroqui, M.H., Lambert, P.A., Elliott, T.S. *Use of pulsed field gel electrophoresis to determine the source of microbial contamination of central venous catheters.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 108-112.
29. Cooper, G.L., Schiller, A.L., Hopkins, C.C. *Possible role of capillary action in pathogenesis of experimental catheter-associated dermal tunnel infections.* J Clin Microbiol 1988; 26: 8-12.
30. Snyderman, D.R., Pober, B.R., Murray, S.A., Gorbea, H.F., Majka, J.A., Perey, L.K. *Predictive value of surveillance skin cultures in total-parenteral nutrition-related infection.* Lancet 1982; 18: 1385-1388.
31. Cercenado, E., Ena, J., Rodríguez-Crèixems, M., Romero, I., Bouza, E. *A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infection.* Arch Intern Med 1990; 150: 1417-1420.
32. Raad, I.I., Baba, M., Bodey, G.P. *Diagnosis of catheter-related infections: The role of surveillance and targeted quantitative skin cultures.* Clin Infect Dis 1995; 20: 593-597.
33. Atela, I., Coll, P., Rello, J y cols. *Serial surveillance cultures of skin and catheter hub specimens from critically ill patients with central venous catheters: Molecular epidemiology of infection and implications for clinical management and reseach.* J Clin Microbiol 1997; 7: 1784-1790.
34. Maki, D.G., Cobb, L., Garman, J.K., Shapiro, J.M., Ringer, M., Helgeson, R.B. *An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: A prospective randomized multicenter trial.* Am J Med 1988; 85: 307-314.
35. Flowers, R.H., Schwenger, K.J., Kopel, R.F., Fisch, M.J., Tucker, S.I., Farr, B.M. *Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection. A randomized, controlled trial.* JAMA 1989; 261: 878-883.
36. Mermel, L.A., McCormick, R.D., Springman, S.R., Maki, D.G. *The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: A prospective study utilizing molecular subtyping.* Am J Med 1991; 91 (Suppl. 3B): 197-205.
37. Maki, D.G., Stolz, S.M., Wheeler, S., Mermer, L.A. *Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 1997; 127: 257-266.
38. Tennenberg, S., Lieser, M., McCurdy, B. y cols. *A prospective randomized trial of an antibiotic and antiseptic-coated central venous catheter in the prevention of catheter-related infections.* Arch Surg 1997; 132: 1348-1351.
39. Heard, S.O., Wagle, M., Vijayakumar, E. y cols. *Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia.* Arch Intern Med 1998; 158: 81-87.

40. Liñares, J., Sitges-Serra, A., Garau, J., Pérez, J.L., Martín, R. *Pathogenesis of catheter sepsis: A prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segment.* J Clin Microbiol 1985; 21: 357-360.
41. Salzman, M.B., Isenberg, H.D., Shapiro, J.F., Lipsitz, P.J., Rubin, L.G. *A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates.* J Infect Dis 1993; 167: 487-490.
42. Weightman, N.C., Simpson, E.M., Speller, C.D.E., Mott, M.G., Oakhill, A. *Bacteremia related to indwelling central venous catheters: Prevention, diagnosis and treatment.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 125-129.
43. De Cicco, M., Chiaradia, V., Veronesi, A. y cols. *Source and route of microbial colonisation of parenteral nutrition catheters.* Lancet 1989; 25: 1258-1261.
44. Rello, J., Gatell, J.M., Almirall, J., Campistol, J.M., González, J., Puig de la Bellacasa, J. *Evaluation of culture techniques for identification of catheter-related infection in hemodialysis patients.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 620-622.
45. Kite, P., Dobbins, B.M., Wilcox, M.H. y cols. *Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis.* J Clin Pathol 1997; 50: 278-282.
46. Kite, P., Dobbins, B.M., Wilcox, M.H., McMahon, M.J. *Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal.* Lancet 1999; 354: 1504-1507.
47. Kristinsson, K.G., Burnett, I.A., Spencer, R.C. *Evaluation of three methods for culturing long intravascular catheters.* J Hosp Infect 1989; 14: 183-191.
48. Jakobsen, C.J., Hansen, V., Jensen, J.J., Grabe, N. *Contamination of subclavian vein catheters: An intraluminal culture method.* J Hosp Infect 1989; 13: 253-260.
49. Snyderman, D.R., Murray, S.A., Kornfeld, S.J., Majka, J.A., Ellis, C.A. *Total parenteral nutrition-related infections. Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods.* Am J Med 1982; 73: 695-699.
50. Tighe, M.J., Kite, P., Fawley, W.N., Thomas, D., McMahon, M.J. *An endoluminal brush to detect the infected central venous catheter in situ: A pilot study.* BMJ 1996; 313: 1528-1529.
51. Dittmer, I.D., Sharp, D., McNulty, C.A.M., Williams, A.J., Banks, R.A. *A prospective study of central venous hemodialysis catheter colonization and peripheral bacteremia.* Clin Nephrol 1999; 51: 34-39.
52. Koch, M., Coyne, D., Hoppe-Bauer, J., Vesely, T.M. *Bacterial colonization of chronic hemodialysis catheters: Evaluation with endoluminal brushes and heparin aspirate.* J Vascular Access 2002; 3: 38-42.
53. Teney, J.H., Moody, M.R., Newman, K.A. y cols. *Adherent microorganisms on luminal surfaces of long-term intravenous catheters. Importance of Staphylococcus epidermidis in patients with cancer.* Arch Intern Med 1986; 146: 1949-1954.
54. Raad, I., Costerton, W., Sabharwal, U., Sacilowski, M., Anaissie, E., Bodey, G.P. *Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: A quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement.* J Infect Dis 1993; 168: 400-407.
55. González, V., Olmos, F. *Infección por catéter en UCI. Definición de términos y etiopatogenia.* En: Conferencia de consenso "Infección por catéter en UCI". León Gil, C. (Ed.). SEMIUC, Fernández Ciudad S.L., Madrid 1996; 35-44.
56. Passerini, L., Phang, P.T., Jacson, F.L., Lam, K., Costerton, J.W., King, E.G. *Biofilms on right heart flow-directed catheters.* Chest 1987; 92: 440-446.
57. Crnich, C.J., Maki, D.G. *The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices.* Clin Infect Dis 2002; 34: 1232-1242.
58. Groeger, J.S., Lucas, A.B., Thaler, H.T. y cols. *Infectious morbidity associated with long-term use of venous devices in patients with cancer.* Ann Intern Med 1993; 119: 1168-1174.
59. Howell, P.B., Walters, P.E., Donowitz, G.R., Farr, B.M. *Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters.* Cancer 1995; 75: 1367-1375.
60. Raad, I., Davis, S., Becker, M. *Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe and cost-effective alternative for long-term venous access.* Arch Intern Med 1993; 153: 1791-1796.
61. Sherertz, R.J., Raad, I.I., Belani, A. *Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory.* J Clin Microbiol 1990; 28: 76-82.
62. Andrivet, P., Bacquer, A., Ngoc, C.V. y cols. *Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients.* Clin Infect Dis 1994; 18: 199-206.
63. Donlan, R.M., Costerton, J.W. *Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms.* Clin Microbiol Rev 2002; 15: 167-193.
64. Ceri, H., Olson, M.E., Stremick, C., Read, R.R., Morck, D., Buret, A. *The Calgary biofilm device: New technology for rapid determination of antibiotics susceptibilities of bacterial biofilms.* J Clin Microbiol 1999; 37: 1771-1776.
65. Siegman-Igra, Y., Anglim, A.M., Shapiro, D.E., Adal, K.A., Strain, B.A., Farr, B.M. *Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: A meta-analysis.* J Clin Microbiol 1997; 35: 928-936.
66. Collington, P.J., Soni, N., Pearson, I.Y., Woods, W.P., Munro, R., Sorrell, T.C. *Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia?* J Clin Microbiol 1986; 24: 532-535.
67. Maki, D.G., Weise, C.E., Sarafin, H.W. *A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infections.* New Engl J Med 1977; 296: 1305-1309.
68. Cleri, D.J., Corrado, M.L., Seligman, S.J. *Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular insert.* J Infect Dis 1980; 141: 781-786.
69. Brunn-Bruissson, C., Abrouk, F., Legrand, P., Huet, Y., Larabi, S., Rapin, M. *Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures.* Arch Intern Med 1987; 147: 873-877.
70. Sherertz, R.J., Heard, S.O., Raad, I.I. *Diagnosis of triple-lumen catheter infection: Comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies.* J Clin Microbiol 1997; 35: 641-646.
71. Cook, D., Randolph, A., Kenerman, P. y cols. *Central venous catheter replacement strategies. A systematic review of the literature.* Crit Care Med 1997; 25: 1417-1424.
72. Raucher, H.S., Hyatt, A.C., Barzilai, A. y cols. *Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters.* J Pediatr 1984; 104: 29-33.
73. Capdevila, J.A., Planes, A.M., Palomar, M. y cols. *Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 403-407.

74. Quillice, N., Audibert, G., Conroy, M.C. y cols. *Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units*. Clin Infect Dis 1997; 25: 1066-1070.
75. Blot, F., Nitenberg, G., Chachaty, E. y cols. *Diagnosis of catheter-related bacteraemia: A prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures*. Lancet 1999; 354: 1071-1077.
76. Guiot, H.F.L., Helmig-Schurter, A.V., van't Noordende, J.M. *The relevance of cultures of catheter-drawn blood and heparin-lock fluid to diagnose infection in hematologic patients*. Ann Hematol 1992; 64: 28-34.
77. Vanhuynegem, L., Parmentier, P., Potvliege, C. *In situ bacteriologic diagnosis of total parenteral nutrition catheter infection*. Surgery 1988; 103: 174-177.
78. DesJardin, J.A., Falagas, M.E., Ruthazer, R. y cols. *Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer*. Ann Intern Med 1999; 131: 641-647.
79. Martínez, J.A., DesJardin, J.A., Aronoff, M., Supran, S., Nasraway, S.A., Snyderman, D.R. *Clinical utility of blood cultures drawn from central venous or arterial catheters in critically ill surgical patients*. Crit Care Med 2002; 30: 7-13.
80. Guggenbichler, J.P., Berchtold, D., Allenberger, F. y cols. *In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheter colonized by Staphylococci*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 408-415.
81. Dugdale, D.C., Ramsey, P.G. *Staphylococcus aureus bacteraemia in patients with Hickman catheters*. Am J Med 1990; 89: 137-141.
82. Malanoski, G.J., Samore, M.H., Pefanis, A., Karchmer, A.W. *Staphylococcus aureus catheter-associated bacteremia*. Arch Intern Med 1995; 155: 1161-1166.
83. Rex, J.H., Bennett, J.E., Sugar, A.M. y cols., NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Intravascular catheter exchange and duration of candidemia*. Clin Infect Dis 1995; 21: 994-996.
84. Nguyen, M.H., Peacock, J.E., Tanner, D.C. y cols. *Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study*. Arch Intern Med 1995; 155: 2429-2435.
85. Anaissie, E.J., Rex, J.H., Uzun, O., Vartivarian, S. *Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia*. Am J Med 1998; 104: 238-245.
86. Kuikka, A., Valtonen, V.V. *Factors associated with improved prognosis outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a Finnish university hospital*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 701-708.
87. Eltin, L.S., Bodey, G.P. *Septicemia due to Xantomonas species and non-aeruginosa Pseudomonas species; increased incidence of catheter-related infections*. Medicine 1990; 69: 296-306.
88. Raad, I.I., Vartivarian, S., Khan, A., Bodey, G.P. *Catheter-related infections caused by the Mycobacterium fortuitum complex: 15 cases and review*. Rev Infect Dis 1991; 13: 1120-1125.
89. Arnow, P.M., Quimosing, E.M., Beach, M. *Consequence of intravascular catheter sepsis*. Clin Infect Dis 1993; 16: 778-784.
90. Raad, I. *Intravascular-catheter-related infections*. Lancet 1998; 351: 893-898.
91. Mermel, L.A., Farr, B.M., Sheretz, R.J. y cols. *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-1272.
92. Berrington, A., Gould, F.K. *Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 597-603.
93. Martínez, E., Mensa, J., Rovira, M. y cols. *Central venous catheter exchange by guidewire for treatment of catheter-related bacteremia in patients undergoing BMT or intensive chemotherapy*. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 41-44.
94. Paston, M.J., Meguid, R.A., Muscaritoli, M., Forbes, B., Yang, Z.J., Meguid, M.M. *Dynamics of central venous catheter-related sepsis in rats*. J Clin Microbiol 1993; 31: 1652-1655.
95. Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P. y cols. *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751.
96. García Rodríguez, J.A., Gobernado, M., Gomis, M. *Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre*. Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 75-83.
97. Viscoli, C. *The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients*. J Antimicrob Chemother 1998; 41 (Suppl. D): 65-80.
98. Wilcox, M., Winstanley, T., Spencer, R. *Binding of teicoplanin and vancomycin to polymer surfaces*. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 431-441.
99. Smith, S.R., Cheesbrough, J., Spearing, R., Davies, J.M. *Randomized prospective study comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters*. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1193-1197.
100. Van der Auwera, P., Aoun, M., Meunier, F. *Randomized study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised host*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 451-457.
101. Menichetti, F., Martino, P., Bucaneve, G. y cols., GIMENA Infection Program. *Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancy*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2041-2046.
102. Rolston, K.V.I., Nguyen, H., Amos, G., Elting, L., Fainstein, V., Bodey, G.P. *A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteremia in patients with cancer*. J Infect Dis 1994; 169: 350-355.
103. Raad, I., Bompard, F., Hachem, R. *Prospective, randomized dose-ranging open phase II pilot study of quinupristin/dalfoprisin versus vancomycin in the treatment of catheter-related staphylococcal bacteremia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 199-202.
104. Hamilton-Miller, J.M.T., Shah, S. *Activity of quinupristin/dalfoprisin against Staphylococcus epidermidis in biofilms: A comparison with ciprofloxacin*. J Antimicrob Chemother 1997; 39 (Suppl. A): 103-108.
105. Rubinstein, E., Prokocimer, P., Talbot, G.H. *Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: Administration guidelines*. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (Topic A): 37-46.
106. Gander, S., Hayward, K., Finch, R. *An investigation of the antimicrobial effects of linezolid on bacterial biofilms utilizing an in vitro pharmacokinetic model*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 301-308.
107. Fowler, V.G. Jr., Li, J., Corey, G.R. y cols. *Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: Experience in 103 patients*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1072-1078.

108. Rosen, A.B., Fowler, V.G. Jr., Corey, G.R. y cols. *Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia*. Ann Intern Med 1999; 130: 810-820.
109. Jensen, A.G., Wachmann, C.H., Espersen, F., Scheibel, J., Skinhoj, P., Frimodt-Moller, N. *Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: A prospective study of 278 cases*. Arch Intern Med 2002; 162: 25-32.
110. Diekema, D.J., Jones, R.N. *Oxazolidinone antibiotics*. Lancet 2001; 358: 1975-1982.
111. Stevens, D.L., Herr, D., Lampiris, H., Hunt, J.L., Batts, D.H., Hafkin, B. *Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1481-1490.
112. Rex, J.H., Walsh, T.J., Sobel, J.D. y cols. *Practice guidelines for the treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-678.
113. Raad, I.I., Bodey, G.P. *Infectious complications of indwelling vascular catheters*. Clin Infect Dis 1992; 15: 197-210.
114. Berrington, A., Gould, F.K. *Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 597-603.
115. Longuet, P., Douard, M.C., Arlet, G., Molina, J.M., Benoit, C., Lepout, C. *Venous access port-related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer. The reservoir as diagnostic and therapeutic tool*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1776-1783.
116. Carratalà, J. *The antibiotic-lock technique for therapy of 'highly needed' infected catheters*. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 282-289.
117. Randolph, A.G., Cook, D.J., Gonzales, C.A., Andrew, M. *Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters. A meta-analysis of randomized controlled trials*. Chest 1998; 113: 165-171.
118. Benoit, J.L., Carandag, G., Sitrin, M., Arnow, P.M. *Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections patients receiving parenteral nutrition at home*. Clin Infect Dis 1995; 21: 1286-1288.
119. Vercvaigne, L.M., Sitar, D.S., Penner, B., Bernstein, K., Wang, G.Q., Burezynski, F.J. *Antibiotic-heparin lock: In vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter*. Pharmacotherapy 2000; 20: 394-399.
120. Anthony, T.U., Rubin, L.G. *Stability of antibiotics used for antibiotic-lock treatment of infections of implantable venous devices (ports)*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2074-2076.
121. Viale, P., Petrosillo, N., Signorini, L., Puoti, M., Carosi, G. *Should lock therapy always be avoided for central venous catheter-associated fungal bloodstream infections?* Clin Infect Dis 2001; 33: 1947-1948.