

Infección relacionada con catéteres intravasculares



Juan Carlos Yébenes^a y José Antonio Capdevila^b

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Mataró. Barcelona. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Mataró. Barcelona. España.

Los catéteres intravasculares (CIV) son una herramienta de incuestionable valor en el tratamiento de los pacientes que necesitan accesos venosos para extraer muestras sanguíneas, recibir fármacos vasoactivos, nutrición parenteral o ser monitorizados hemodinámicamente. Sin embargo, a pesar de su utilidad, su uso no está exento de posibles complicaciones, mecánicas¹ e infecciosas, de las que la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC) es la más importante complicación asociada al uso de CIV, tanto por su frecuencia como por su morbilidad².

La incidencia de la BRC es difícil de establecer, pues varía según el tipo y uso de catéter^{3,4}, la enfermedad subyacente⁵ o el denominador utilizado para definir las tasas de infección, ya sea el número de pacientes, de catéteres o días de cateterización⁶. En el estudio español de prevalencia de infecciones nosocomiales (EPINE), la BRC supone la cuarta infección nosocomial más frecuente, con una prevalencia en la población general hospitalaria de alrededor de 0,3 episodios de BRC por 100 pacientes, siendo esta tasa superior en los pacientes ingresados en unidades de cuidados especiales⁷. En este sentido, el estudio de incidencia de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos (UCI), ENVIN-UCI, ha establecido la incidencia de BRC en 2,2 episodios por 1.000 días de cateterización⁸.

En general, la mayoría de las infecciones nosocomiales se relacionan con el uso de dispositivos externos o pérdidas de la integridad cutánea, circunstancia que facilita el acceso de los microorganismos a lugares vulnerables. En el seguimiento efectuado en 112 UCI médicas de los EE.UU. por el National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System, el 87% de las bacteriemias primarias se asoció con el uso de CIV⁹. En el caso de la infección relacionada con el catéter (IRC), la contaminación se produce a través de diferentes mecanismos, que pueden solaparse. Los microorganismos pueden llegar a la punta del catéter a través de la superficie externa, desde el punto de inserción del catéter o por vía endoluminal, debido a la manipulación de las conexiones¹⁰. La colonización a partir de los líquidos de infusión o a partir de la siembra hematológica desde otro foco es poco frecuente. La importancia de cada vía patogénica está influida por múltiples factores, desde la adhesión a las medidas de profilaxis hasta la duración o manipulación del catéter. Así, los estudios ultraestructurales de Raad et al¹¹ han demostrado que la colonización del CIV puede estar presente desde las primeras 24 h aunque no se aislen microorganismos en los cultivos microbiológicos. La contaminación del CIV a partir de la piel del paciente sería el mecanismo fisiopatológico predominante en los catéteres de menos de 10 días de inserción (70% de los casos), respecto a la contaminación a través de las conexiones, que lo sería en los catéteres de más de 10

días (80%)¹¹. Estudios de seguimiento microbiológico han confirmado estos hallazgos. Atela et al¹² encuentran que los catéteres que se contaminan en los primeros 4 días, lo hacen por microorganismos que han colonizado previamente el punto de inserción, mientras que los microorganismos hallados en la punta del catéter a partir del octavo día provenían de forma predominante de las conexiones.

Aunque la mortalidad de la BRC es baja y en la actualidad está siendo cuestionada por algunos autores, es innegable el aumento del consumo de recursos que supone el desarrollo de una BRC, asociado mayoritariamente a la prolongación de la estancia hospitalaria¹³⁻¹⁵.

Por su frecuencia, morbilidad, costes y por el hecho de ser susceptible a las medidas de profilaxis, la IRC mantiene el interés por parte de clínicos, sociedades científicas y organismos sanitarios gubernamentales, generando nuevas líneas de investigación. Las guías y recomendaciones elaboradas a partir de conferencias de consenso, como las desarrolladas por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)^{16,17}, o las editadas por la CDC^{18,19}, han de considerarse los documentos de referencia en cuanto a la elaboración de protocolos de profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

Diagnóstico de la infección de catéter

Para diagnosticar una IRC es necesario aislar el microorganismo causal en cantidades significativas en un cultivo de un segmento del catéter. La BRC precisa, además, del aislamiento del mismo microorganismo en un hemocultivo periférico²⁰ (tabla 1). La escasa especificidad de la clínica aso-

TABLA 1

Infección relacionada con catéteres. Definición de términos

Catéter colonizado: crecimiento significativo de un patógeno en el cultivo del catéter (según la técnica utilizada) sin signos clínicos de infección
Infección local
Infección del punto de inserción: exudado purulento en el punto de inserción, en ausencia de bacteriemia.
Sospecha de infección en el punto de inserción: eritema o induración alrededor del punto de inserción en ausencia de supuración purulenta o bacteriemia relacionada.
Infección sistémica
Bacteriemia relacionada con catéter, cualquiera de las siguientes:
– Crecimiento significativo del mismo patógeno en un cultivo representativo del catéter (punta, segmento subcutáneo, exudado del punto de inserción, conexión o líquido de infusión) y en el hemocultivo por punción percutánea
– Crecimiento del mismo patógeno en un hemocultivo a través de catéter y en el hemocultivo por punción percutánea en una proporción de unidades formadoras de colonias mayor de 4:1
Sepsis relacionada con catéter definitiva: bacteriemia relacionada con catéter en presencia de sepsis ²¹
Probable sepsis relacionada con catéter: sepsis ²¹ con hemocultivos negativos, que se soluciona al retirar un catéter colonizado o con infección local

Modificada de Mermel²⁰.

Correspondencia: Dr. J. A. Capdevila.
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Mataró.
Ctra. de Cirera, s/n. 08304 Mataró. Barcelona.
Correo electrónico: jacapdevila@csm.scs.es

Recibido el 8-5-2002; aceptado para su publicación el 14-7-2002.

ciada, que genera un alto porcentaje de catéteres retirados innecesariamente, sobre todo en pacientes multicateterizados, y el descubrimiento de la vía intraluminal como causa de la colonización del catéter han hecho evolucionar notablemente las técnicas microbiológicas.

Diagnóstico clínico

Ante un paciente portador de catéteres que presenta fiebre o inestabilidad hemodinámica, algunos datos clínicos o microbiológicos pueden indicar que se trata de una BRC, como son: *a)* fiebre en ausencia de foco; *b)* inflamación o supuración en el punto de inserción del catéter o su trayecto; *c)* presencia de picos de fiebre en relación con la utilización del catéter, o *d)* presencia de bacteriemia o fungemia por un microorganismo causante de IRC, sin foco alternativo²¹.

La clínica de las BRC suele ser heterogénea y solapable con la de otros procesos intercurrentes²², lo que provoca que los catéteres retirados por sospecha puedan ser negativos hasta en un 80% de las ocasiones^{3,24}. En un estudio sobre 109 casos de catéteres retirados por sospecha, sólo en 40 se confirmó el diagnóstico después del cultivo, sin que criterios clínicos o analíticos permitieran diferenciar *a priori* si el catéter era el origen de la fiebre²⁴. Por otro lado, tampoco todas las BRC cursan siempre con signos de sepsis, especialmente en el caso de las causadas por estafilococo plasmacoagulasa negativo, que pueden cursar hasta en un 30% sin fiebre o leucocitosis^{25,27}.

Diagnóstico microbiológico

En este momento, aunque existen más de 25 métodos descritos para procesar un catéter²⁸, no se ha encontrado aún la técnica ideal, que sería aquella que fuera sencilla y económica, que permitiera examinar la vía intraluminal y exoluminal sin retirar el catéter, y cuyos resultados se obtuvieran rápidamente. Mientras tanto, la técnica de Maki²⁹, sigue siendo la más utilizada (tabla 2).

Técnicas microbiológicas que requieren la retirada del catéter

El cultivo cualitativo consistente en introducir la punta del catéter en un recipiente con medio de cultivo líquido no debe utilizarse, al no permitir la diferenciación entre colonización y contaminación accidental en el momento de la retirada. Esta técnica genera un alto número de falsos positivos y su interés actual es nulo³⁰.

Cultivo semicuantitativo

La técnica de Maki, o cultivo semicuantitativo de la punta del catéter²⁹, fue descrita en 1977 y consiste en el rodamiento de los aproximadamente 5 cm distales del catéter en

una placa de agar. Maki observó que los catéteres con menos de 15 unidades formadoras de colonias (ufc) no generaban bacteriemia, a diferencia de los que tenían recuentos mayores. Este punto de corte establecía una especificidad del 76% y permitía reducir el número de falsos positivos respecto al cultivo cualitativo. El valor absoluto de un recuento de 15 ufc ha sido cuestionado^{31,32}, así como su representatividad ante los catéteres multilumen o de Swan-Ganz a raíz del descubrimiento de la vía intraluminal como fuente de la contaminación del catéter, ya que en teoría sólo reconocería la contaminación de la cara exoluminal^{33,34}. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad en los catéteres retirados por sospecha siguen siendo aceptables^{31,35}, por lo que, dada su sencillez, es la técnica habitualmente empleada en la práctica clínica cotidiana.

Cultivos cuantitativos

Cleri et al³⁶ describen en 1980 un cultivo cuantitativo que permite valorar la luz intraluminal y la exoluminal, de un segmento del catéter. Es una técnica laboriosa que consiste en introducir el segmento del catéter en 2 ml de caldo de cultivo y el posterior lavado por tres veces de la luz del catéter con una jeringa, para cultivar después 0,1 ml de caldo en diluciones progresivas sobre placas de agar. El punto de corte se estableció en 1.000 ufc, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,5%. Posteriormente, Brun Buisson et al³⁷, en 1985, presentaron un nuevo método que simplifica notablemente el cultivo al introducir el segmento distal del catéter en 1 ml de agua destilada estéril para recuperar posteriormente 0,1 ml, que se cultiva en placa. Con el mismo valor significativo (1.000 ufc), el método presenta una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 88%. Liñares J et al¹⁰, en 1985, en un esfuerzo por distinguir la colonización intraluminal de la exoluminal, modificaron la técnica de Cleri et al y, tras realizar el lavado de la luz del catéter, cultivaron la punta según el método de Maki, con lo que consiguen una sensibilidad del 100%. La importancia de esta técnica radica en la posibilidad de distinguir el mecanismo patogénico por el que se ha colonizado el catéter, lo que ha permitido importantes avances en el planteamiento de la profilaxis de la BRC³⁸, aunque, al igual que la técnica de Cleri et al, está limitada por su laboriosidad.

La aplicación de ultrasonidos a la punta del catéter durante 1 min en un baño con 10 ml de tripticasa-soja, para después realizar cultivos de diluciones progresivas de 0,1 ml, obtiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 94% estableciendo el punto de corte en 100 ufc³⁹. Al igual que la técnica de Cleri et al o de Brun Buisson, el método no permite la diferenciación de las vías intra o exoluminal.

Técnicas de diagnóstico rápido

Todas las técnicas previamente descritas necesitan de un período mínimo de 24-48 h para obtener resultados, por lo que se han descrito técnicas de diagnóstico rápido por tinción del catéter tras su retirada. Tanto la tinción de Gram⁴⁰ como la de naranja de acridina⁴¹ de las superficies del catéter han tenido escasa implantación por cuestiones técnicas. Al exigir la retirada del catéter, su principal beneficio es la rapidez de procesamiento, lo que puede tener implicaciones en el tratamiento empírico. La presencia de más de un microorganismo por 20 campos se considera diagnóstica con una sensibilidad y especificidad del 80%. Sin embargo, su utilidad está limitada a catéteres con paredes finas y transparentes, y requiere la disponibilidad de un microbiólogo las 24 h del día para ser de utilidad en la práctica diaria.

TABLA 2

Métodos para el diagnóstico de la infección relacionada con catéter

Tras la retirada del catéter
Cultivo semicuantitativo (Maki)
Cultivo cuantitativo (Cleri, Brun Buisson, Liñares, sonicación)
Técnicas rápidas: tinción superficie catéter
Sin la retirada del catéter
Cultivos de frotis (piel, conexiones, catéter)
Hemocultivos cuantitativos apareados
Diferencia de positivización hemocultivos apareados
Cepillado intraluminal
Técnicas rápidas: tinciones de frotis (piel, conexiones), tinciones de sangre a través de catéter
Nuevas técnicas
Microscopía electrónica
Determinación clonal de la cepa

*Técnicas microbiológicas que permiten la conservación del catéter***Cultivos de frotis de piel y conexión**

El objetivo de este procedimiento es la identificación de la colonización de la piel y/o de las conexiones del catéter mediante la realización de frotis con escobillón. Los cultivos de estos frotis descartan la presencia de infección de catéter con un valor predictivo negativo entre el 93 y el 97%^{42,43}, aunque el valor predictivo positivo es insuficiente para diagnosticar la IRC (35 y 66%, respectivamente). Fortún et al⁴⁴ mejoran el valor predictivo positivo del cultivo de los frotis al incluir el frotis del segmento subcutáneo del catéter después de retirarlo 2 cm.

De todas maneras, algunos autores se muestran críticos con el valor del cultivo del frotis, ya que encuentran una mala correlación entre los microorganismos aislados en la punta del catéter y los gérmenes aislados en las conexiones en el momento de la retirada, postulando que la colonización del catéter es un proceso dinámico que puede evolucionar a lo largo del tiempo¹².

Hemocultivos cuantitativos apareados

Técnica descrita por Wing et al⁴⁵ en 1979, supone que la sangre aspirada a través de la luz de un catéter ha de tener proporcionalmente más ufc que la sangre periférica por un efecto dilucional. Compara las ufc/ml de un hemocultivo obtenido a través del catéter con las de un hemocultivo periférico mediante un cociente. Si el cociente de colonias es superior a 4, se acepta como significativo⁴⁶. Hallar un microorganismo en un hemocultivo periférico y más de 100 ufc/ml del mismo en la sangre aspirada del catéter también se ha correlacionado con BRC⁴⁶. Esta técnica permite, asimismo, localizar el catéter origen de la infección en los pacientes con múltiples catéteres.

La velocidad de crecimiento bacteriano está en relación con el número de microorganismos de la muestra. La comparación del tiempo de positivización entre hemocultivos apareados, basándose en los actuales métodos automatizados, ha demostrado poseer una sensibilidad del 91% y una especificidad del 94% para una diferencia de 120 min⁴⁷, por lo que parece ser una técnica prometedora por su sencillez en un futuro, aunque precisa de más estudios para su validación⁴⁹.

Aunque la sensibilidad y especificidad de estas técnicas mejoran en los catéteres de más duración²⁸, una limitación en estos casos puede ser la dificultad para obtener sangre a través del catéter⁴⁹.

Cepillado intraluminal

Descrito en 1983⁵⁰ y mejorado en 1989⁵¹, consiste en introducir por la luz del catéter un cepillo que posteriormente se introduce en 1 ml de solución salina tamponada. Tomando como significativos crecimientos de más de 100 ufc, la técnica tiene una sensibilidad y especificidad del 95 y el 84%, respectivamente. Este método permite explorar la vía intraluminal individualmente. Así, Kite et al⁵² observaron, en un estudio de 100 catéteres de triple luz, que en los casos de BRC había colonización significativa de una luz en un 40%, de dos luces en otro 40% y en un 20% de las tres luces. Aunque inicialmente se postuló que el cepillado podía generar bacteriemia, Dobbins et al⁵³ realizaron hemocultivos 3 min y 1 h después del cepillado y no encontraron incrementos significativos.

Técnicas de diagnóstico rápido

La tinción de Gram de los frotis de piel y conexión tiene un valor predictivo positivo muy débil respecto a la infección del catéter (53%). Su utilidad radica en la rapidez con que

se obtienen los resultados y en que, por su alto valor predictivo negativo (hasta un 97%⁵⁴), permite la conservación del catéter en aquellos casos en los que los frotis han sido todos negativos. En caso de positividad puede orientar hacia el tratamiento empírico en ausencia de otro foco.

Se han descrito también otros métodos rápidos basándose en la tinción con naranja de acridina de la capa leucocitaria obtenida por citocentrifugación de la sangre extraída a través del catéter (sensibilidad del 94%, especificidad del 87%) cuyos resultados pueden obtenerse en unos 30 min⁵⁵.

*Nuevas técnicas***Microscopia electrónica**

Aunque su aplicación al abordaje clínico de la BRC está lejos de implantarse, la aplicación de técnicas de imagen al diagnóstico de colonización de los catéteres ha aportado interesantes datos en el campo de la patogenia. Así, Raad et al^{11,56} observan que la formación de biopelículas en las paredes de los catéteres por microorganismos está presente tempranamente a pesar de que los cultivos son incapaces de detectarla.

Identificación clonal de las cepas

El diagnóstico de BRC exige que los microorganismos aislados en los cultivos de sangre y catéter sean coincidentes. Aunque en la mayoría de los hospitales la comparación de las cepas aisladas en el catéter y en sangre se hace según el antibiograma, esta práctica sólo es fiable en los microorganismos no colonizantes de la piel. Existen diferentes técnicas validadas para la identificación genotípica de la cepa, como son las basadas en la reacción en cadena de la polimerasa⁵⁷, análisis de los patrones plasmídicos⁵⁸ o del polimorfismo generado tras restricción del ADN cromosómico⁵⁹. Actualmente no existe una técnica de referencia y no creemos recomendable su uso en la práctica clínica habitual.

Tratamiento de la infección por catéter

En este apartado, la bibliografía adolece de trabajos prospectivos, aleatorizados y comparativos. Este hecho motiva que en la mayoría de las ocasiones la evidencia científica se base en estudios de series de casos, y el grado de recomendación, en experiencias personales y la convicción de diversos autores⁶⁰. A partir de estas premisas, vamos a exponer unas bases coherentes del tratamiento de las infecciones relacionadas con CIV⁶¹. En cada caso será muy importante considerar dos aspectos: *a)* si se trata de una infección complicada, es decir, con manifestaciones sistémicas y, por tanto, que precisará de la retirada del catéter y de un tratamiento antibiótico apropiado, y *b)* si el catéter es fácilmente retirable o si, por el contrario, su conservación es conveniente para el paciente.

TABLA 3

Factores implicados en la decisión de retirar un catéter infectado o supuestamente infectado

Situación clínica del paciente inestable y/o con sepsis grave
Presencia de signos locales de infección más allá del simple eritema del punto de entrada*
La presencia de complicaciones sépticas: metástasis infecciosas, endocarditis, tromboflebitis, entre otras
Tipo de catéter y necesidad del mismo por parte del paciente y grado de dificultad en su recambio
Microorganismo causal fácilmente tratable (véase tabla 4)
Posibilidad de un tratamiento conservador y evolución clínica favorable a las 48-72 h de iniciado.

*Algunos autores han tratado con éxito infecciones del túnel subcutáneo que no van más allá de 2 cm del punto de inserción sin retirar el catéter⁶².

TABLA 4

Criterios de retirada de un catéter según el microorganismo causante de la infección

Puede mantenerse ^a	Aconsejable retirar ^c	Obligatorio retirar ^c
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> no JK	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida</i> spp. Enterococo <i>Corynebacterium</i> JK	<i>Micobacterium</i> spp. <i>Bacillus</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. BGN multirresistentes

^aRiesgo bajo de complicaciones; ^briesgo alto de complicaciones. Hay que valorar el riesgo-beneficio de mantener el catéter; ^cno curaciones sin retirada.

La retirada del catéter infectado es la principal maniobra terapéutica que debemos plantearnos en la mayoría de las ocasiones. La retirada es inquestionable en los catéteres periféricos, en los centrales de fácil reemplazo y en los arteriales. Sin embargo, diversos trabajos han demostrado que si se cumplen varios requisitos clínicos (tabla 3) y microbiológicos (tabla 4), una infección por catéter puede tratarse sin la retirada obligatoria^{60,61,63-70}. Este planteamiento conservador es de gran importancia para los enfermos que precisan de un catéter central permanente y en los que es difícil su recambio, como los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria, los sometidos a hemodiálisis periódica o los oncohematológicos.

Para obviar las complicaciones mecánicas derivadas de la obtención de una nueva vía, se ideó el recambio del catéter sobre una guía metálica (técnica de Seldinger). Esta técnica tiene los inconvenientes de que puede facilitar tanto la diseminación de la infección por el arrastre del material potencialmente infectado del interior del catéter hacia la luz vascular⁷¹ como la recidiva de la infección en el nuevo catéter colocado en el mismo lugar⁷². Por tanto, si existen signos locales de infección, esta práctica está contraindicada de entrada. El recambio a través de guía puede ser una alternativa a considerar en caso de dificultad de obtener nuevos accesos vasculares, pero su indicación debe ser inversamente proporcional al grado de sospecha de infección de catéter. Cuando se realice esta práctica por infección de catéter o sospecha de la misma, debe efectuarse con una cobertura antibiótica adecuada⁷³. En caso contrario, si el catéter retirado estaba infectado, el catéter colocado en su lugar tiene un riesgo superior de colonizarse y recidivar la infección, en comparación con la obtención de una nueva vía alternativa.

Tratamiento antibiótico de la bacteriemia por catéter

Con la simple retirada del catéter pueden desaparecer la fiebre y los signos de infección. Esto es especialmente cierto cuando el agente etiológico es *Staphylococcus epidermidis*. No obstante, si el paciente está séptico, persisten los signos de infección a pesar de la retirada el catéter o los microorganismos causantes son diferentes de *S. epidermidis*, es necesario iniciar un tratamiento antibiótico apropiado. Inicialmente el tratamiento deberá ser empírico, dirigido a cubrir la mayoría de los posibles agentes etiológicos, que variarán en función de la epidemiología local y de la enfermedad de base del paciente^{74,75}. El tratamiento incluirá un glucopéptido, si se quiere cubrir estafilococos resistentes a la meticilina, y un aminoglucósido o aztreonam, si se piensa que el agente infeccioso puede ser un bacilo gramnegativo. Se deberá incluir una cobertura empírica frente a *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes que no puedan tolerar una demora terapéutica, como los que están en situación de shock séptico o los neutropénicos febriles, y en

los pacientes de hemodiálisis^{60,75,76}. Una vez obtenidos los resultados microbiológicos, el tratamiento empírico deberá adaptarse al agente etiológico, reduciendo su espectro y prolongándose en cada caso de forma apropiada. La bacteriemia de catéter por *S. epidermidis* debe tratarse cuando el paciente está grave, recomendándose en estos casos una duración entre 7-10 días¹⁷. La bacteriemia no complicada por *Staphylococcus aureus* se tratará durante 14 días dada la asociación de tratamientos más cortos con la aparición tardía de metástasis infecciosas principalmente en hueso y endocardio⁷⁶. Las infecciones por bacilos gramnegativos deberán tratarse entre 7 y 14 días según los casos. Si se opta por mantener el catéter, algunos autores recomiendan prolongar el tratamiento durante 2-3 semanas. Actualmente se dispone de antibióticos con buena biodisponibilidad oral que permiten un tratamiento secuencial, primero intravenoso y luego oral, evitando prolongar la estancia hospitalaria principalmente en el caso de infecciones por bacilos gramnegativos. El fluconazol a dosis de 400 mg es igual de eficaz que 0,6 mg/kg anfotericina B por vía intravenosa para el tratamiento de la candidiasis por catéter causada por gérmenes sensibles⁷⁸. No obstante, en aquellos pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica, o cuando la infección sea causada por *C. glabrata* o *C. krusei* se recomienda utilizar anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/día⁷⁹.

Cuando persistan la fiebre y/o los hemocultivos positivos a pesar de retirar el catéter y de haber iniciado un tratamiento antibiótico apropiado, debe descartarse la presencia de focos secundarios de sepsis u otras complicaciones infecciosas, como la endocarditis, la tromboflebitis supurada y la osteomielitis^{78,79}. En estas situaciones deberán realizarse las exploraciones diagnósticas complementarias que estén indicadas en cada caso, y el tratamiento deberá prolongarse convenientemente según cada enfermedad.

La tromboflebitis supurada es una manifestación muy grave de la sepsis por catéter que requiere un tratamiento combinado medicoquirúrgico de inicio temprano. Junto a la pauta antibiótica deberán valorarse como prioritarias la ligadura y exéresis de la vena afectada. Si esto no es posible por consideraciones anatómicas, se deberá anticoagular al enfermo^{81,82}.

La utilización de fibrinolíticos como coadyuvantes en el tratamiento de la infección no está recomendada, a pesar de que es bien conocido que la trombosis del catéter facilita el desarrollo local de una infección. Aunque se han comunicado casos aislados de utilización local de fármacos fibrinolíticos para resolver la trombosis y favorecer la curación de la infección cuando el catéter no es fácilmente reemplazable⁸³⁻⁸⁶, el único trabajo prospectivo, comparativo, aleatorizado y doble ciego efectuado para evaluar el papel de la urocinasa local administrada en bolo lento concluye que no es más eficaz que placebo, y que esta práctica puede estar contraindicada ya que puede provocar sepsis al facilitar la diseminación de la infección⁸⁷. Por ello, no se recomienda la utilización sistemática de fibrinolíticos locales para tratar la infección de catéter.

Tratamiento local del catéter

Cuando se decide mantener el catéter infectado (tabla 3), el objetivo del tratamiento es doble. Por un lado, hay que tratar la bacteriemia y evitar las complicaciones que puede ocasionar^{83,88-92} y, por otro, hay que conseguir la esterilización del catéter para evitar que se constituya en un foco de infección recurrente.

Las bacterias adheridas a la superficie de plástico del catéter cambian su comportamiento biológico, volviéndose más

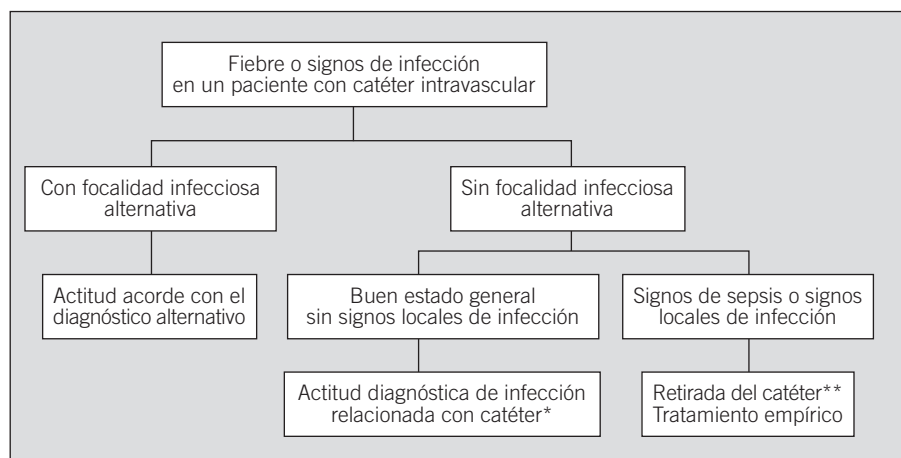


Fig. 1. Algoritmo de actuación cuando un paciente con catéteres intravasculares presenta fiebre o signos de infección. *Hemocultivos cuantitativos o cultivos superficiales. **Cultivo semicuantitativo del catéter y hemocultivos periféricos.

resistentes a la acción de los antimicrobianos. En el laboratorio se ha comprobado un aumento muy acusado de la concentración bactericida mínima cuando se analizan las bacterias que forman biocapas, tal como sucede en las superficies del catéter. Ello es debido a que, en esta situación, las bacterias se hallan en una fase estacionaria de crecimiento por la ausencia de nutrientes, comportándose los antibióticos como bacteriostáticos^{93,94}.

Por ello, la erradicación de los microorganismos adheridos al catéter sólo puede lograrse mediante la exposición continuada a concentraciones elevadas de antibiótico por períodos prolongados. Muchos de los trabajos que presentan tasas altas de recurrencia y no erradicación de la infección de catéter cuando tratan la infección sin la retirada no han tenido en cuenta la necesidad de asociar un tratamiento local del catéter al tratamiento general de la bacteriemia^{95,96}.

Para lograr el objetivo de un máximo contacto entre el interior del catéter infectado y el antibiótico se puede optar por dos estrategias. La primera consiste en efectuar una perfusión continua del antibiótico a través del catéter. Este método tiene el inconveniente de que facilita el arrastre de microorganismos hacia la circulación sistémica, además de la complejidad que intrínsecamente comporta una perfusión continua. La segunda estrategia es la que se conoce como técnica del *antibiotic-lock*. Consiste en instilar una solución con una concentración antibiótica elevada en el interior del catéter de forma periódica e intermitente mientras el catéter no está en uso. Esta técnica tiene las ventajas de que facilita una concentración antibiótica local alta sin toxicidades sistémicas, da libertad de movimientos al paciente y puede realizarse fácilmente de forma ambulatoria⁹⁷. El *antibiotic-lock* ha demostrado ser una técnica útil en la esterilización de catéteres infectados en múltiples situaciones clínicas^{76,98-100}. No obstante, quedan varios puntos por aclarar: ¿qué antibiótico utilizar?, ¿cuál es la concentración antibiótica óptima?, ¿cuáles deben ser el intervalo y la duración del sellado?, ¿qué papel tiene la heparina en la facilitación de la acción local de los antibióticos en el sellado?⁹⁷ Algunas de estas preguntas actualmente ya tienen respuesta, pero persisten lagunas de conocimiento que hacen de esta técnica una estrategia a adaptar en cada caso en particular. En la tabla 5 se exponen algunas de las soluciones antibióticas más utilizadas en la bibliografía para cebar los catéteres. El antibiótico empleado debe ser activo frente al microorganismo a erradicar y en principio su concentración debe ser la más alta posible, pues no existen toxicidades. Sin embargo, hay que saber que no todos los antibióticos son estables a lo largo del tiempo en una solución, con lo que pueden per-

der su eficacia¹⁰¹⁻¹⁰³. Por otro lado, si se utiliza una solución con heparina para evitar la trombosis del catéter, hay que saber que algunos antibióticos precipitan con la heparina sódica dependiendo de la concentración. Un estudio en un modelo animal de infección de catéter ha demostrado que la heparina por sí misma no facilita la curación de la infección¹⁰⁴, por lo que su utilización en el sellado antibiótico debe basarse en el riesgo de trombosis del catéter. La duración del intervalo del sellado debe adaptarse al uso que tenga el catéter que para ello se conserva. En pacientes con nutrición parenteral domiciliar una buena estrategia que ha demostrado ser eficaz es alternar 12 h de sellado antibiótico con 12 h de nutrición^{98,100}. En pacientes en hemodiálisis, la estrategia es sellar el catéter por períodos de 48-72 h, que es el espacio de tiempo habitual entre las sesiones de diálisis⁶⁶. La duración total de los períodos de sellado no está establecida. Los primeros trabajos mantenían los sellados entre dos y tres semanas^{66,98}. Recientemente, si el agente etiológico es *S. epidermidis*, se han comunicado éxitos terapéuticos con períodos de sellado más cortos^{100,101}. El riesgo de acortar la duración del sellado es la recidiva de la infección. La evolución clínica y el microorganismo causal pueden orientar hacia qué actitud adoptar. En cualquier caso, cuando se decida interrumpir los sellados, hay que efectuar un seguimiento del paciente. La práctica de hemocultivos transcatéter después de un período de sellado permite monitorizar la evolución de la infección.

Conclusiones

El rodaje de la punta del catéter sobre una placa de agar sigue siendo la técnica recomendada ante los catéteres retirados por sospecha de sepsis a pesar de las limitaciones descritas. La práctica de hemocultivos apareados y los cultivos

TABLA 5

Pautas antibióticas utilizadas en el *antibiotic-lock*

Antibiótico	Dosis (mg/ml)
Vancomicina	1
Teicoplanina	80
Ciprofloxacino	1
Trimetoprim-sulfametoxazol	16/3,2
Fosfomicina	4
Amikacina	1,5
Anfotericina B	2,5

Éstas son algunas de las concentraciones antibióticas utilizadas con éxito en la bibliografía. La solución puede hacerse con suero fisiológico o con heparina. La vancomicina en solución con heparina Na al 5% a esta concentración no precipita.

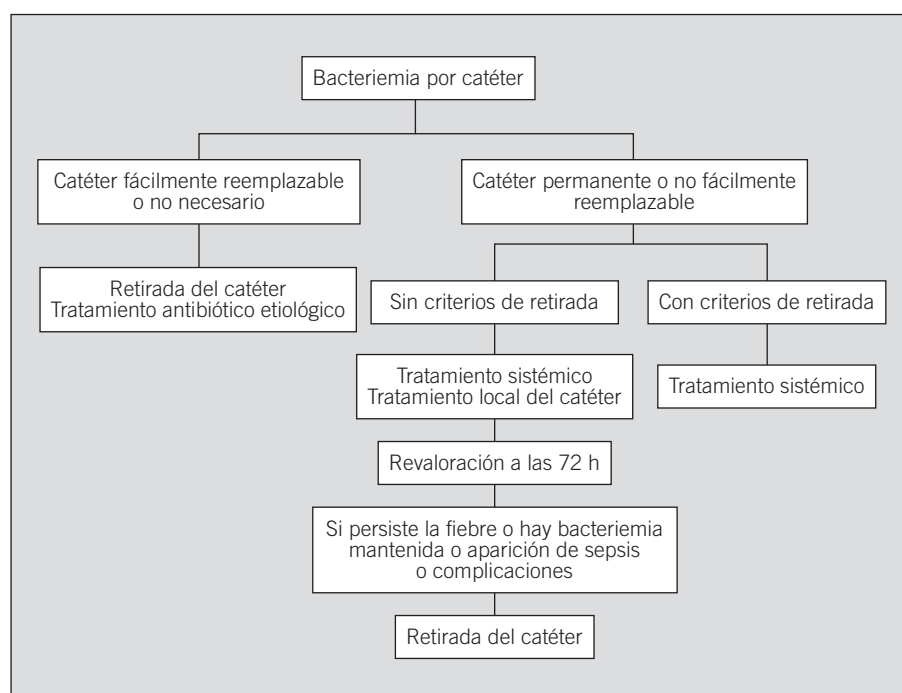


Fig. 2. Algoritmo de actuación en la bacteriemia por catéter.

de frotis de superficie son buenos métodos para el diagnóstico de infección de catéter sin su retirada.

El tratamiento de una infección por catéter supone valorar la situación clínica del paciente, la necesidad que se tiene del catéter y su facilidad de recambio, así como las posibilidades de un tratamiento conservador con éxito. La retirada del catéter infectado sigue siendo la maniobra terapéutica principal y más sencilla, pero una valoración juiciosa de cada caso puede permitir evitar extracciones inútiles de catéteres y conservar accesos vasculares permanentes. Para profundizar más en los diversos aspectos del tratamiento se necesitan trabajos prospectivos, comparativos y aleatorizados de los que actualmente carecemos.

Finalmente, exponemos unos algoritmos de actuación (figs. 1 y 2) que resumen nuestro pensamiento sobre cuál debe ser una estrategia coherente para el diagnóstico y tratamiento de la infección de catéter.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med* 2002;28:1-17.
2. Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med* 2002;28:18-28.
3. León MA, León C, Mateu A, Olaechea P, Insausti JM, Martínez A y el grupo para el estudio de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en UCI. Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en el paciente crítico. Estudio Multicéntrico Español. *Med Intensiva* 1993;17:531-44.
4. Kluger D, Maki D. The relative risk of intravascular device-related bloodstream infections with different types of intravascular devices in adults: a meta-analysis of 206 published studies [abstract]. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:95-6.
5. Gerberding J, Gaynes R, Horan T, Abshire J, Alonso-Echanove J, Edwards J, et al. National Nosocomial Infections Surveillance System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, Issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27:520-32.
6. Álvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, De la Cal MA y el Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Influence of the method used to define infection rate in the variability of catheter-related bacteremia rates [abstract]. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 2):S204.

7. Vaqué J, Roselló J. Proyecto EPINE. Disponible en: <http://www.mpsp.org/mpsp/epine>
8. Álvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, De la Cal MA y el Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). National study on surveillance of nosocomial infection in ICU (ENVIN-Study): year 2000 [abstract]. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 2):S203.
9. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999;27:887-92.
10. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of catheter sepsis. A prospective study using quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985;21:357-60.
11. Raad I, Costerton JW, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993;168:400-7.
12. Atela I, Coll P, Rello J, Quintana E, Barrio J, March F, et al. 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 research. *J Clin Microbiol* 1997;35:1784-90.
13. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:396-401.
14. Rello J, Ochogavia A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1027-30.
15. DiGiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:976-81.
16. Primera conferencia de consenso organizada por la SEMIUC. Infecciones por catéter. *Med Intensiva* 1996;20:202-6.
17. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter SEMIC-SEMICYUC. Disponible en: <http://www.seimc.es/geih>
18. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular-device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438-73.
19. O'Grady NP. Draft guideline for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2001. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/ivguide.htm>
20. Mermel LA. Defining intravascular catheter-related infections: a plea for uniformity. *Nutrition* 1997;13(4 Suppl):2S-4S.
21. Matot I, Sprung Ch. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 1):3-9.
22. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, et al. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Crit Care Med* 1998;26:392-408.

23. Vallés J, León C, Álvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-95.
24. Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH. Clinical safety of the endoluminal brush technique for in-situ diagnosis of catheter related sepsis [abstract]. En: Actas 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
25. Sattler FR, Foderato JB, Aber RC. *Staphylococcus epidermidis* bacteremia associated with vascular catheters: an important cause of febrile morbidity in hospitalized patients. *Infect Control* 1984;5:279.
26. Ponce DeLeon S, Wenzel RP. Hospital acquired bloodstream infections with *Staphylococcus epidermidis*. Review of 100 cases. *Am J Med* 1984;77:639-44.
27. Kirchhoff LV, Sheagren JN. Epidemiology and clinical significance of blood cultures positive for coagulase-negative *Staphylococcus*. *Infect Control* 1985;6:479.
28. Siegman-Igra Y, Anglim A, Shapiro D, Adal K, Strain B, Farr B. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35:928-36.
29. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-09.
30. Druskin MS, Siegel PD. Bacterial contamination of indwelling intravenous polyethylene catheters. *JAMA* 1963;165:966-68.
31. Rello J, Coll P, Prats G. Laboratory diagnosis of catheter-related bacteremia. *Scand J Infect Dis* 1991;23:583-8.
32. Rello J. Diagnóstico de infección por catéter, 15 años después. *Med Clin (Barc)* 1992;98:497-8.
33. Collignon PJ, Munro R. Limitations of semiquantitative method for catheter culture. *J Clin Microbiol* 1988;26:1075-6.
34. Sitges Serra A, Liñares J. Limitations of semiquantitative method for catheter culture. *J Clin Microbiol* 1988;26:1074-5.
35. Blackett RL, Bakran A, Bradley JA, Halsall A, Hill GL, McMahon MJ. A prospective study of subclavian vein catheters used exclusively for the purpose of intravenous feeding. *Br J Surg* 1978;65:393-5.
36. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980;141:781-6.
37. Brun Buisson C, Abrouk F, Legran P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987;147:873-7.
38. Sitges Serra A, Liñares J, Garau J. Catheter sepsis, the clue is the hub. *Surgery* 1985;97:355-7.
39. Sheretz RJ, Raad II, Balani A. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990;28:76-82.
40. Collignon P, Chan R, Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter related sepsis. *Arch Intern Med* 1987;147:1609-12.
41. Zufferey J, Rime B, Francioli P, Bille J. Simple method for rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. *J Clin Microbiol* 1988;26:175-7.
42. Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau KF, Chu KW, Kwan AKB, Wong KK. Predictive value of surveillance skin and hub cultures in central venous catheters sepsis. *J Hosp Infect* 1988;12:191-8.
43. Cercenado E, Ena J, Rodríguez-Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter related infections. *Arch Intern Med* 1990;150:1417-70.
44. Fortun J, Perez-Molina JA, Asensio A, Calderón C, Casado JL, Mir N, et al. A. Semiquantitative culture of subcutaneous segment for conservative diagnosis of intravascular catheter-related infection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:210-4.
45. Wing EJ, Norden CW, Shaddock RK, Winkelstein A. Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnosis catheter-related sepsis. *Arch Intern Med* 1979;139:482-3.
46. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, et al. Usefulness of quantitative blood culture for diagnosis of catheter related sepsis. *Eur J Clin Microbiol* 1992;11:403-7.
47. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub blood vs peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
48. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, Wilmer A, Vandecasteele S, Van Eldere J, et al. Difference in time to positivity of hub blood versus non hub blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1399-403.
49. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997;35:641-6.
50. Grabe N, Jakobsen G. Bacterial contamination of subclavian vein catheters: an intraluminal culture method. *J Hosp Infect* 1983;4:291-5.
51. Markus S, Buday S. Culturing indwelling central venous catheters in situ. *Infect Surg* 1989;8:157-62.
52. Kite P, Wilcox MH, Dobbins BM. Prevalence of endoluminal and extraluminal microorganism in triple-lumen catheters removed routinely or for suspected sepsis [abstract]. En: Actas 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
53. Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH. Clinical safety of the endoluminal brush technique for in-situ diagnosis of catheter related sepsis [abstract]. En: Actas 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
54. Castillo F, León M, Herranz MA, González V, Martínez A, Andrés E. Rentabilidad diagnóstica de la tinción de Gram y cultivo de piel y conexiones en la predicción de bacteriemia relacionada con catéter. *Med Intensiva* 1994;18(Suppl 1):S52.
55. Rushford JA, Hoy CM, Kite P, Puntis JWL. Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis. *Lancet* 1993;342:402-3.
56. Raad II, Darouiche RO, Hachem R, Abi-Said D, Safar H, Darnell T, et al. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. *Crit Care Med* 1998;26:219-24.
57. Bingen E, Carac MC, Brahimi N, Vilmer E, Beauvais F. Randomly amplified polymorphic DNA analyses provides rapid differentiation of methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococcus* bacteremia isolates in a pediatric hospital. *J Clin Microbiol* 1995;33:1657-9.
58. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. 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.
59. Domínguez MA, De Lencastre H, Liñares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol* 1994;32:2081-87.
60. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
61. Raad II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections. New Horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 2002;162:871-8.
62. Mueller BU, Skelton J, Callender DPE. A prospective randomized trial comparing the infectious and non infectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneous implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1943-58.
63. Arnow PM, Quimosing EM, Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993;16:778-84.
64. Raad II, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:215-21.
65. Raad II, Vartivarian S, Khan S, Bodey GP. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:1120-4.
66. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, Ramírez-Arellano M, Pahissa A, Piera L, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:231-4.
67. Raad I. Intravascular-catheter related infections. *Lancet* 1998;351:893-8.
68. Greene JN. Catheter-related complications of cancer therapy. *Inf Dis Clin North Am* 1996;2:255-9.
69. Elting LS, Bodey GP. Septicemia to *Xantomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:296-306.
70. Fortun J. La decisión de retirar o no retirar un catéter central infectado. *Rev Clin Esp* 1998;198:637-9.
71. Kowalewska-Grochowska K, Richards R, Moysa GL, Lam K, Costerton JW, King EG. Guidewire catheter change in central venous catheter biofilm formation in a burn population. *Chest* 1991;100:1090-5.
72. Pettigrew RA, Lang SDR, Haydock DA, Parry BR, Bremner DA, Hill GL. Catheter related sepsis in patients on intravenous nutrition: a prospective study of quantitative catheter cultures and guidewire changes for suspected sepsis. *Br J Surg* 1985;72:52-5.
73. Martínez E, Mensa J, Rovira M, Martínez JA, Marcos A, Almela M, et al. Central venous catheter exchange by guidewire for treatment of catheter-related bacteremia in patients undergoing BMT or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:41-4.
74. Capdevila JA. Catheter-related infection: an update on diagnosis, treatment, and prevention. *Int J Infect Dis* 1988;2:230-6.
75. Raad I. Management of intravascular catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:267-70.
76. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrology, Dialysis and Transplantation* 1993;8:231-4.
77. Dugdale DC, Ramsy PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990;89:137-41.
78. Annaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D. Management of invasive candidal infections: results of a prospective randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-72.
79. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Practice Guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
80. Moreno S, Eiros JM, Espinosa EJ, Fernández Guerrero ML, Rivera MT. Osteoarticular infections associated with catheterization of the subclavian vein. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:33-4.
81. Topiel MS, Bryan RT, Kessler CM, Simoin GL. Case report: treatment of silastic catheter-induced central vein septic thrombophlebitis. *Am J Med Sci* 1986;291:425-8.

82. Torres-Rojas J, Stratton ChW, Sanders ChV, Horsman TA, Hawley HB, Dascomb HE, et al. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis. *Ann Intern Med* 1982;96:431-5.
83. Lewis JA, LaFrance R, Bower RH. Treatment of an infected silicone right atrial catheter with combined fibrinolytic and antibiotic therapy: case report and review of the literature. *J Parent Enteral Nutr* 1989;13: 92-8.
84. Ruiz-Valverde MP, Barberà JR, Segarra A, Capdevila JA, Evangelista A, Piera L. Successful treatment of catheter-related sepsis and extraluminal catheter thrombosis with vancomycin and fraxiparin without catheter removal. *Nephron* 1997; 5:354-5.
85. Ascher DP, Shoupe BA, Maybee D, Fischer GW. Persistent catheter-related bacteremia: clearance with antibiotics and urokinase. *J Pediatr Surg* 1993; 28:627-9.
86. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Lacey SR, Azizkhan RG. Prospective analysis of urokinase in the treatment of catheter sepsis in pediatric hematology-oncology patients. *J Pediatr Surg* 1993; 28:350-7.
87. La Quaglia MP, Caldwell C, Lucas A, Corbally M, Heller G, Steinherz L, et al. A Prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established hickman catheter sepsis in children. *J Pediatr Surg* 1994;29:742-5.
88. Raad I, Narroj, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related *S. aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1992;11:675-82.
89. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1008-14.
90. Liñares P, Núñez M, Cordero L, Pereira S, Romero E, Moure R. Endocarditis infecciosa nosocomial en pacientes sin prótesis cardíaca. *Rev Clin Esp* 1997;197:814-8.
91. Power J, Wing EJ, Talamo TS, Stanko R. Fatal bacterial endocarditis as a complication of permanent indwelling catheters. *Am J Med* 1986;81: 166-8.
92. Waghorn DJ. Intravenous device-associated systemic infections: a 2 years analysis of cases in a district general hospital. *J Hosp Infect* 1994;28:91-101.
93. Ramírez de Arellano E, Pascual A, Martínez L, Perea EJ. Actividad de antimicrobianos en biocapas de *Staphylococcus epidermidis* sobre catéteres de cloruro de polivinilo. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1995;13:581-6.
94. López P, Capdevila JA, Gavalda J, LaGuarda M, Borrell N, Pahissa A. Valoración de la actividad antibacteriana de vancomicina (V) y ciprofloxacino (C) sobre biocapas de *S. aureus* [abstract]. *Actas VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Palma de Mallorca, 1998.
95. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, Gasser I, Gavalda J, Ruiz Valverde P, et al. Long-term follow-up of patients with catheter-related bacteremia treated without catheter removal. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:472-6.
96. Marr KA, Sexton DJ, Condon PJ, Gorey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997;127:275-80.
97. Capdevila JA, Gavalda J, Pahissa A. Antibiotic-lock technique: usefulness and controversies. *Antimicrobics Infect Dis Newsletter* 1996;15:9-13.
98. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier J. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home parenteral nutrition patients. *J Parent Enteral Nutr* 1988;12:185-9.
99. Benoit J-I, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis* 1995;21:1286-88.
100. Cuntz D, Michaud L, Guimber D, Husson MO, Gottrand F, Turck D. local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. *J Parent Enteral Nutr* 2002;26:104-8.
101. Haimi-Cohen Y, Husain N, Meenan J, Karayalcin G, Lehrer M, Rubin LG. Vancomycin and ceftazidime bioactivities persist for at least 2 weeks in the lumen in ports: simplifying treatment of port-associated bloodstream infections by using the antibiotic lock-technique. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;5:1565-7.
102. Anthony TU, Rubin LG. Stability of antibiotics used for antibiotic-lock treatment of infections of implantable venous devices (ports). *Antimicrob Agents Chemother* 1999;8:2074-6.
103. Vercaigne LM, Sitar DS, Pender SB, Bernstein K, Wang CQ, Burczynski KF. Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter. *Pharmacotherapy* 2000;20:394-9.
104. Capdevila JA, Gavalda J, Fortea J, López P, Martín MT, Gomis X, et al. Lack of antimicrobial activity of sodium heparin for treating experimental catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus* using the antibiotic-lock technique. *Clin Microbiol Infect* 2001;4:206-12.