



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**“FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICOS
PARA BACTERIEMIA ASOCIADA CON CATÉTER
VENOSO CENTRAL EN PACIENTES CRÍTICOS.
ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL.”**

**Ana M^a Escobresca Ortega
Sevilla 2010**

Tesis Doctoral presentado por la licenciada

ANA M^a ESCORESCA ORTEGA

para optar al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía

Directores de Tesis:

Dr. JOSÉ GARNACHO MONTERO

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Profesor Dr. CARLOS ORTIZ LEYBA

Profesor Asociado de Medicina

de la Universidad de Sevilla

CARLOS ORTIZ LEYBA, PROFESOR ASOCIADO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA y JOSE GARNACHO MONTERO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA.

CERTIFICAN:

Que el trabajo de Investigación Clínica titulado “Factores de riesgo y pronósticos para bacteriemia asociada con catéter venoso central en pacientes críticos. Estudio Multicéntrico Nacional”

que presenta Ana M^a Escoresca Ortega para optar con él al Grado de Doctora, ha sido dirigido por nosotros y reúne todos los requisitos exigibles para ello.

Y para que conste, firmamos el presente Certificado en Sevilla, a 29 de Diciembre de 2009.

Carlos Ortiz Leyba

José Garnacho Montero

*A Yónatan, por serlo todo y ayudarme
cada día a seguir adelante.*

AGRADECIMIENTOS

La parte de agradecimientos de una tesis es un apartado complicado de escribir, puesto que no solamente es una sección que todo el mundo lee, sino que además es la única que la mayoría de la gente lee. Todos esperan a ver cómo el autor distribuye los agradecimientos, qué le debe a cada persona, en lo personal o en lo profesional, y qué le dice a cada uno. En ese sentido las extravagancias son arriesgadas, así que en este caso seguiré el orden estándar.

El primer y principal agradecimiento va dirigido a mi codirector de tesis, José Garnacho, quien a pesar de otras muchas ocupaciones y dificultades se comprometió y trabajó intensamente para sacar esta tesis adelante, y creo que incluso en ocasiones disfrutó con ello. Gracias por estar siempre ahí cuando lo necesitaba, por haber confiado en mí, por tu apoyo y tu inestimable consejo, incluso cuando no lo pedía.

Al Dr. Carlos Ortiz, por su constante apoyo y asesoramiento en todos los aspectos de la investigación y elaboración de esta Tesis así como por la confianza depositada en mí.

A la Dra. Teresa Aldabó, por todo lo que ha hecho por este proyecto, así como por lo que me ha ayudado en los cinco años de residencia y sigue enseñándome.

A mis padres, por todo lo que me han dado, por confiar en todo lo que hacía desde que era una niña, y por aconsejarme sólo como ellos saben hacerlo en las decisiones más importantes de mi vida. A Félix, Felisa, Natalia, Santiago, Mercedes, Ana y Manolo, por su cariño y buenos consejos.

También quiero expresar mi agradecimiento a mis adjuntos en “la UCI del Virgen del Rocío”, con quienes compartí no solo la primera subclavia, la primera intubación o el primer drenaje torácico sino también momentos de amistad y compañerismo.

A mi compañera y sobre todo amiga, la Dra. Carmen Ferrándiz, por su incansable ayuda, consejo y ánimo. Gracias por ser como eres. Gracias por los buenos y malos momentos, por aguantarme y por escucharme.

Y por su puesto a los residentes de UCI, con los que compartí calendario de guardias, frustraciones, alegrías y llantos. Algunos

fueron luego mis adjuntos, y algunos fueron luego mis residentes. De todos aprendí algo y de la mayoría perdura la amistad.

También quiero dar las gracias a los hospitales participantes, sin los cuales, un trabajo como éste no hubiera sido posible.

ABREVIATURAS

BRC: Bacteriemia relacionada con catéter.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

CC: Cánula corta.

CVC: Catéter venoso central.

CVCIP: catéter venoso central de inserción periférica.

IRC: infección relacionada con catéter.

EPINE: Estudio de prevalencia de infección nosocomial en España

IN: infección nosocomial.

ENVIN: estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial.

RR: riesgo relativo.

IC: Intervalo de Confianza.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

CGP: cocos gram positivos.

BGN: bacilos gram negativos.

NPT: nutrición parenteral total.

OR: Odds Ratio.

SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativos.

SAMS/SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible/resistente.

ETE: ecocardiografía transesofágica.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

IRC: insuficiencia renal crónica.

PVC: presión venosa central.

ID: inmunodepresión.

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.

HR: *Hazard ratio*.

ÍNDICE GENERAL

	Página
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1.- Definiciones	23
1.2.- Incidencia	26
1.3.- Fisiopatología	31
1.4.- Factores de riesgo	34
1.5.- Diagnóstico	39
1.5.1.-Métodos diagnósticos con retirada del catéter	40
1.5.2.- Métodos diagnósticos sin retirada del catéter	43
1.6.- Etiología de la BRC	46
1.7.- Tratamiento	48
1.8.- Morbimortalidad atribuible a las BRC	53
1.9.- Factores pronósticos.	56
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	59
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
4. MATERIAL Y MÉTODO	67
4.1.-Diseño y duración del estudio	67
4.2.- Hospitales participantes	68
4.3.- Selección de los pacientes	96
4.4.- Inserción y mantenimiento de los catéteres	70

4.5.- Retirada de los catéteres	72
4.6.- Episodio de la BRC	72
4.7.- Variables recogidas	73
4.8.- Tamaño muestral	79
4.9.- Análisis estadístico	79
5. RESULTADOS	85
5.1.- Datos generales de la muestra estudiada	85
5.2.- Factores de riesgo para el desarrollo de BRC	88
5.3.- Factores de riesgo para el desarrollo de BRC (excluyendo Los CVCIP)	91
5.4.- Presentación clínica y desarrollo de BRC	93
6. DISCUSIÓN	99
7. CONCLUSIONES	113
8. BIBLIOGRAFÍA	117



Introducción

1. INTRODUCCIÓN

Los catéteres intravasculares se han convertido en un instrumento indispensable para nuestra práctica médica habitual, principalmente en las Unidades de Cuidados intensivos (UCI). Nos permiten un acceso vascular a través del cual administramos líquidos o medicación, extraemos muestras sanguíneas para análisis o realizamos una monitorización hemodinámica¹. La mayoría de los pacientes ingresados en un hospital, en algún momento son portadores de catéteres intravasculares durante algunas horas, días o incluso semanas.

Los dispositivos intravasculares se pueden clasificar según diversas características como se muestra en la Tabla 1. Existen distintos tipos de dispositivos pero los más usados en la práctica clínica son los siguientes:

- **Catéter venoso corto (CC):** Por lo general son insertados en las venas del antebrazo o de la mano, y son los dispositivos más usados. Rara vez se asocian con las bacteriemias asociadas con catéteres (BRC). Son catéteres de corta permanencia.
- **Catéter venoso central (CVC):** es aquel dispositivo insertado percutáneamente que permite el acceso a una vena de gran

calibre (vena subclavia, yugular interna o femoral). Los CVCs son frecuentemente utilizados en las UCI con diversos objetivos: infusión de fluidos o fármacos, monitorización hemodinámica, plasmaféresis, nutrición parenteral total, etc. Se trata de un dispositivo concebido para emplear por corto tiempo y no ser implantado quirúrgicamente.

- **Catéter central insertado periféricamente (CVCIP)**

(*Peripherically inserted central catheter-PICC*): Es un dispositivo cuya inserción es periférica, pero la ubicación de su extremo distal es central (vena cava superior o subclavia). Generalmente se insertan a través de venas del antebrazo (cefálica o basilíca) o del dorso de la mano.

- **Catéter arterial:** Se canaliza una arteria (radial o femoral habitualmente) para monitorizar el estado hemodinámico de los pacientes.

- **Catéter de Swan-Ganz:** Es un catéter que se introduce a través de vena subclavia normalmente, y llega a través de aurícula y ventrículo derecho, hasta arteria pulmonar, para medir presiones y gasto cardiaco.

- **Catéter tunelizado:** Es el dispositivo más utilizado cuando se necesita un acceso prolongado a la circulación central, ya sea para la administración de quimioterapia o apoyo nutricional parenteral de larga duración. Los de tipo Hickman-Broviac poseen un *cuff* o manguito y un trayecto subcutáneo que impide su

desplazamiento, y su extremo proximal queda externalizado; en cambio, los de tipo Port poseen un reservorio ubicado en un bolsillo subcutáneo y quedan totalmente implantados.

Tabla 1.- Clasificación de los dispositivos intravasculares.

Clasificación	Tipo
Según el vaso en el que está insertado	<ul style="list-style-type: none"> - Venoso periférico - Venoso central - Catéter de Swan-Ganz - Arterial
Según su duración	<ul style="list-style-type: none"> - Corta/media duración: Menos de 30 días - Larga duración: Más de 30 días
Según el lugar de inserción	<ul style="list-style-type: none"> - Yugular - Subclavia - Femoral - Periférico - Catéter central insertado periféricamente
Según su trayecto en piel	<ul style="list-style-type: none"> - No tunelizado - Tunelizado
Según revestimiento del catéter	<ul style="list-style-type: none"> - Impregnado con heparina - Impregnado con antisépticos - Impregnado con antibióticos
Según el número de luces	<ul style="list-style-type: none"> - Una luz - Dos luces - Tres luces
Según el material	<ul style="list-style-type: none"> - Silicona - Cloruro de Polivinilo - Polietileno - Teflón

En los pacientes críticos, un acceso venoso central puede ser necesario por largos periodos de tiempo, durante el cual se puede producir la colonización de los mismos por micro-organismos hospitalarios, y los catéteres pueden llegar a ser manipulados varias veces al día para la administración de líquidos, medicamentos y productos sanguíneos. Además, algunos catéteres requieren ser insertados de urgencia, durante la cual las técnicas asépticas pueden no ser factibles. Aún cuando dichos catéteres proveen el acceso vascular necesario, su utilización pone al paciente en situación de riesgo de complicaciones, destacando por su frecuencia las infecciones relacionadas con el catéter (IRC), tanto locales como sistémicas, incluyendo infección local del sitio, bacteriemia asociada al catéter, tromboflebitis séptica, endocarditis y otras infecciones a distancia –por ejemplo, abscesos pulmonares, abscesos cerebrales, osteomielitis, endoftalmitis–. (Tabla 2).

Tabla 2.- Complicaciones de los CVC

Complicaciones inmediatas	Complicaciones tardías
<ul style="list-style-type: none">- Hematomas- Neumotórax- Rotura de catéter- Punción arterial- Arritmia cardíaca- Lesión nerviosa- Espasmo venoso- Embolismo aéreo- Posición anómala del catéter	<ul style="list-style-type: none">- Fístula arterio-venosa- Espasmo venoso- Flebitis- Embolismo- Trombosis- Extravasación- Obstrucción- Infección

La infección relacionada con el catéter incluye tres entidades principales: colonización/infección del catéter, infección del punto de entrada y bacteriemia relacionada con el catéter (BRC). De todas ellas, es sin duda la BRC la entidad de mayor trascendencia por la gravedad e impacto sobre el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, los catéteres intravasculares son la primera causa de bacteriemias nosocomiales en el Hospital² y en concreto en las UCI³.

1.1.- DEFINICIONES

Según la Infectious Disease Society of America, las definiciones de las siguiente entidades son⁴:

- Flebitis: Induración o eritema con calor y dolor en el punto de entrada y a veces visible en el trayecto de catéter.
- Infección del punto de entrada:
 - Clínicamente documentada: Signos locales de infección en el punto de entrada del catéter: enrojecimiento, induración, calor y salida de material purulento.
 - Microbiológicamente documentada: Signos locales de infección en el punto de entrada del catéter más un cultivo (semi)cuantitativo de la punta del catéter pero sin bacteriemia concomitante.
- Colonización
 - Colonización del catéter: Aislamiento significativo en punta de catéter (cultivo cuantitativo o semicuantitativo) o en la conexión sin que existan signos clínicos de infección en el punto de entrada del acceso vascular ni signos clínicos de sepsis.
- Bacteriemia relacionada con catéter. Podemos diferenciar cuatro situaciones:
 - Bacteriemia relacionada con catéter (diagnóstico tras retirada del mismo): Aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en hemocultivo extraído de vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de punta de catéter en un paciente con cuadro clínico de sepsis y no otro foco aparente de infección.

- Bacteriemia relacionada con catéter (diagnóstico sin retirada de la línea venosa): Episodio de sepsis sin otro foco aparente en el que se aísla en hemocultivos simultáneos cuantitativos una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través de catéter respecto a la obtenida por venopunción o bien un tiempo diferencial positivo en el hemocultivo (resultado positivo del hemocultivo extraído a través del catéter se obtiene al menos 2 horas antes que el resultado positivo obtenido por venopunción).

- Bacteriemia probablemente relacionada con catéter: En ausencia de cultivo de catéter, episodio de bacteriemia que desaparece la sintomatología a las 48 horas de retirada de la línea venosa y sin que exista otro foco aparente de infección.

- Bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión: Aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en hemocultivo extraído percutáneamente sin otro foco identificable del episodio.

Los datos clínicos son poco útiles para el diagnóstico de BRC por su baja sensibilidad y especificidad. Así, el dato clínico más frecuente es la fiebre que puede ir o no acompañada de escalofríos que aunque es muy sensible, su especificidad muy baja. Por el contrario, la salida de contenido purulento a través del punto de entrada tiene una elevada especificidad pero carece de sensibilidad. En el estudio de Nasia Safdar del 2002⁵, se estudiaron un total de

1263 CVCs, de los cuales sólo 35 fueron diagnosticados de BRC. La mayoría de los catéteres no mostraban signos de inflamación en el lugar de inserción a la hora de la retirada, debido a que las infecciones fueron por *Staphylococcus* coagulasa negativo, patógeno que tiene poca capacidad de producir signos locales de infección, siendo la sensibilidad de la inflamación local para el diagnóstico de BRC de un 0-3%. Por tanto, junto a los signos clínicos de infección para el diagnóstico de BRC, se requiere la confirmación microbiológica.

1.2.- INCIDENCIA

Conocer la epidemiología e incidencia de la infección relacionada con catéteres es difícil puesto que prácticamente los sistemas de vigilancia solo recogen la BRC y no contemplan las infecciones locales. La incidencia de la BRC varía considerablemente dependiendo del tipo de Hospital (superior en Hospitales de tercer nivel), del Servicio en cuestión y por tanto del tipo de paciente ingresado⁶.

A la hora de referirse al número de BRC se debe de expresar en número de episodios por 1.000 días de catéter y no como número de episodios por 1.000 pacientes ingresados o como un porcentaje de

catéteres colocados. Al hacerlo por 1.000 días de catéter se contempla solo los pacientes que eran portadores de dichos dispositivos intravenosos y todos los días que los poseían y por tanto estaban en riesgo de desarrollar una BRC.

En general, se acepta que las tasas más elevadas ocurren en las Unidades de Quemados con 30,2 casos por 1.000 días de catéter⁷. En el sistema de vigilancia del CDC, la tasa de BRC en diversas UCI oscila desde 2,8 episodios por 1.000 días de catéter en una Unidad de postoperatorio cardio-vascular hasta 30 casos por 1.000 días de catéter en la Unidad de Quemados.^{8, 9}.

Tabla 3.- Tasas de infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter venoso central en hospitales reportadas al NNIS, enero 1992-junio 2001¹⁰

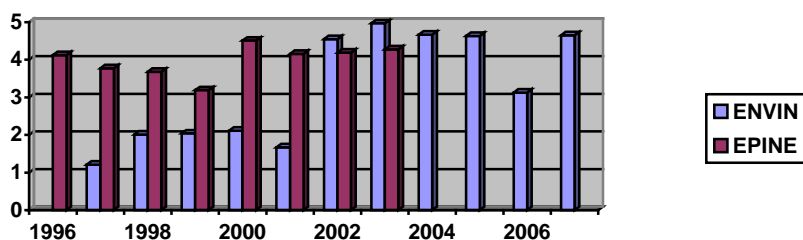
TIPO DE UNIDAD	NÚMERO	DÍAS DE CATÉTER	MEDIA/1.000 DÍAS DE CATÉTER
Coronaria	102	252.325	4,5
Cardiorácnica	64	419.674	2,9
Médica	135	671.632	5,9
Médica/quirúrgica hosp.Univ	123	579.704	5,3
Otros	180	863.757	3,8
Neuroquirúrgica	47	123.780	4,7
Pediátrica	74	291.831	7,6
Quirúrgica	153	900.948	5,0
Trauma	25	116.709	7,9
Quemaduras	18	43.196	9,7
Respiratoria	7	21.265	3,4

El Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE)¹¹ es un registro multicéntrico de prevalencia que monitoriza el número de infecciones, tanto comunitarias como nosocomiales, presentes en un momento concreto. Su recogida de datos se inició a nivel estatal en el año 1990. En el año 1999 participaron más de 200 centros de toda España aportando datos de más de 50000 pacientes. El estudio EPINE permite conocer la prevalencia de infección nosocomial (IN) de forma general así como observar su evolución a lo largo del tiempo y su distribución en las diferentes unidades hospitalarias. Como puede observarse en la Figura 2, en nuestro país, según los datos del EPINE 1996-2003, también ha aumentado la frecuencia de BRC en los últimos años, convirtiéndose en una de las infecciones nosocomiales con más prevalencia en nuestros hospitales (11-22% de todas las infecciones)¹².

En España, desde el año 1994, se lleva a cabo un registro de IN en UCI (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial ENVIN·UCI)¹³ que durante periodos de 1 a 3 meses al año registra las infecciones nosocomiales en pacientes ingresados durante más de 24 horas en UCI. Por el estudio ENVIN conocemos que la tasa de

BRC en las UCIs españolas se sitúa en torno a 4 episodios por 1.000 días de catéter, variando a lo largo de estos diez últimos años (incluidas las BRC primarias), entre 2,05 y 4,5 episodios/1.000 días de catéter, manteniéndose estable la incidencia a lo largo de los últimos cinco años ¹⁴

Fig. 1.- Incidencia y prevalencia BRC en los últimos 10 años



*ENVIN: Estudio de incidencia en UCI (BRCx1.000 días/catéter); **EPINE: Estudio de prevalencia hospitalaria (% del total de infecciones). BP: bacteriemia primaria; BRC: bacteriemia secundaria a catéter.

Analizando los resultados específicos para cada tipo de catéter, vemos que la magnitud del problema es también claramente diferente. Como podemos ver en el Estudio Multicéntrico Español (EME) ¹⁵ en un registro de 492 catéteres, al separar los catéteres en grupos según su uso y/o inserción, observamos diferencias importantes en las distintas prevalencias de BRC (Tabla 4).

Tabla 4.- Prevalencia de BRC en UCI según datos del Estudio Multicéntrico Español

Tipo de catéter	% BRC
Catéter venoso central	6.9
Catéter NPT	22.5
Catéter arterial periférico	7
Catéter arteria pulmonar	3.1

La revisión de la bibliografía confirma estas diferencias, como podemos ver en el trabajo de Kluger y Maki¹⁶ en el que observamos como los catéteres que menos se infectan son los catéteres venosos periféricos. El mayor riesgo corresponde a los catéteres arteriales pulmonares o de Swan-Ganz, la explicación del alto índice de BRC puede estar en el hecho de que la inserción puede ser más laboriosa que en el resto de catéteres y en su elevado índice de manipulación por lo que el CDC recomiendan su retirada en menos de 5 días.

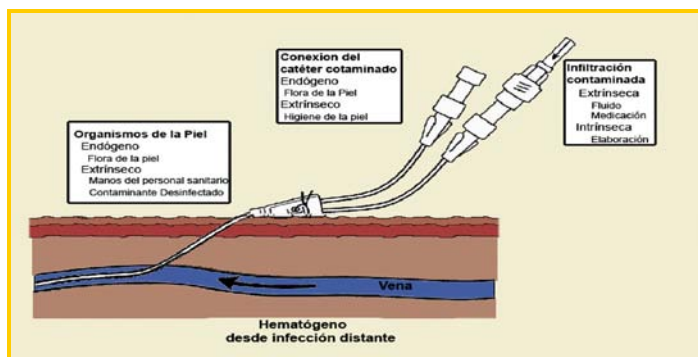
Los catéteres periféricos son los más utilizados pero el riesgo de BRC es bajo, probablemente en relación con su corta duración y la sintomatología evidente en caso de flebitis.

La incidencia de bacteriemia en catéteres centrales de inserción periférica es muy controvertida, ya que en los estudios se mezclan distintos tipos de pacientes, grado de severidad y duración de la cateterización, pero el rango de incidencia se encuentra entre el 0 y el 6,5 por 1000 días de catéter^{17, 18}

1.3.- FISIOPATOLOGÍA DE LA BRC

Los micro-organismos pueden alcanzar la corriente sanguínea por las siguientes vías¹⁹ (Fig. 2):

Fig. 2.- Patogenia de la BRC



- Piel y progresión extraluminal: en la vía extraluminal los microorganismos avanzan por la superficie externa del catéter,

desde el punto de inserción de éste en la piel hasta llegar a la punta. En la película proteica que se forma alrededor de la punta del catéter a las 48-72 horas de la implantación de éste, los microorganismos se multiplican rápidamente protegidos de las defensas del huésped y cuando alcanzan una concentración crítica pasan al torrente sanguíneo y causan bacteriemia. Maki y otros autores^{20, 21} demuestran que la colonización de la piel y la progresión de los microorganismos por la superficie externa del catéter es el origen más frecuente de la BRC. Los microorganismos que acceden a la punta del catéter proceden, en la mayoría de los casos, de la piel del paciente, pero también pueden haber llegado a la punta, a través de las manos del personal sanitario o de objetos inanimados.

- Conexión y progresión endoluminal: en un número importante de casos la puerta de entrada de la infección es la contaminación de la conexión entre el equipo de infusión y el catéter al ser manipulado por el personal sanitario durante los cambios rutinarios del sistema de infusión. Desde la conexión las bacterias migran por el interior del catéter hasta la punta, eludiendo los mecanismos de defensa del huésped y causando la BRC.

- Contaminación del líquido de infusión: actualmente, son muy raras las contaminaciones intrínsecas de los líquidos de

infusión en el momento de su manufacturación, gracias a las estrictas medidas de control durante la fabricación industrial. Con mayor frecuencia la contaminación del líquido de infusión es extrínseca, fundamentalmente por manipulación de sus componentes²². La vía patogénica es la endoluminal y la conexión está contaminada en la mayoría de los casos.

- Siembra hematógena: la contaminación de las superficies externa e interna de la punta del catéter puede ser causada por una siembra hematógena a partir de un foco séptico distante. La vaina de fibrina que rodea a la punta del catéter protege a los microorganismos y favorece su multiplicación, originándose una BRC metastásica que puede dar lugar a una bacteriemia recurrente, a pesar de realizar un tratamiento antimicrobiano adecuado.

La mayoría de los autores conceden la mayor importancia a la vía exoluminal cuando la BRC ocurre en catéteres de corta duración (primera semana) mientras que la vía endoluminal predomina en los casos de catéteres de media o larga duración (más de una semana)²³.

Los estudios de seguimiento microbiológico de Atela et al²⁴ han confirmado esta teoría, al encontrar que los catéteres se

contaminan durante los primeros 4 días lo hacen por microorganismos que han colonizado el punto de inserción, mientras que las cepas halladas a partir del 8^o día se encontraban predominantemente en las conexiones. Parece lógico pensar que el papel del punto de inserción sea más relevante en los días siguientes a la inserción (día medio de positivización del frotis cutáneo), y que a medida que se manipulan las conexiones, estas vayan ganando importancia como punto de entrada (día medio de positivización del frotis de conexión).

1.4.- FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios han evaluado los factores de riesgo asociados al desarrollo de BRC con resultados no siempre concordantes²⁵. Ello puede deberse a las distintas definiciones de BRC empleadas, los tipos de pacientes incluidos y el diseño del estudio. Además, en relación con las BRC en el ámbito de UCI, existen pocos estudios que se hayan realizado exclusivamente en pacientes críticos con las características diferenciales que éstos tienen. Igualmente, hay que señalar que el número de pacientes incluidos ha sido en ocasiones reducido lo que limita la realización de técnicas de análisis multivariante para obtener conclusiones sólidas²⁶.

A continuación se relaciona y discute los factores de riesgo que se han hallado favorecedores de una BRC.

Antiséptico. Existen varios autores que consideran que la clorhexidina alcohólica reduce mejor el riesgo de colonización bacteriana en catéteres que la utilización de povidona iodada^{27, 28, 29}. En un estudio aleatorizado de Maki³⁰ donde se estudiaron 668 catéteres en los que se utilizó como antiséptico clorhexidina 2%, povidona iodada al 10% y alcohol al 70%, se objetivó como la clorhexidina estaba asociada con la incidencia más baja de infección relacionada con catéter (2,3 por 100 catéteres vs 7,1 y 9,3 para el alcohol y la povidona respectivamente, $p = 0,02$) y la BRC (0,5 vs 2,3 y 2,6). Chaiyakunapruk et al²⁷. tras realizar un metanálisis, reafirman que la clorhexidina reduce de forma considerable las infecciones bacterianas en los catéteres.

Lugar anatómico de inserción. Se ha sugerido que los catéteres localizados en la vena femoral tienen un mayor índice de infección que los colocados en otras localizaciones^{31, 32}. En el estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado de Merrer, llevado a cabo en ocho UCIs de Francia entre los años 1997 y 2000, se encontró una mayor proporción de catéteres colonizados en vena femoral comparados con los insertados en la vena subclavia (RR 6, 4; CI

95%: 1,9–21,2; $p < 0,001$), aunque sin encontrar diferencias entre las tasas de bacteriemia (RR 2,02; CI 95%: 0,19–22,1; $p=0,6$). Se estudió cualquier tipo de complicaciones entre ambos sitios de inserción, tanto trombóticas como mecánicas, concluyendo que la cateterización de la vena femoral está asociada a tasas más altas de complicaciones infecciosas (19.8 vs.4.5%), de complicaciones trombóticas (21.5 vs. 1.9%), y de trombosis completa del vaso (6 vs. 0%), siendo la estimación de reducción del riesgo absoluto con la vena subclavia vs. la femoral del 33% para todas las complicaciones y del 6% para complicaciones mayores.

Sin embargo, en el estudio observacional de Lorente³³ que incluyó 2,595 y llevado a cabo en una UCI española, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al lugar de inserción de los catéteres, siendo el acceso de la vena femoral el que más riesgo conlleva respecto a la vena subclavia (8.34 versus 0.97, $p < 0.001$) y a la vena yugular (8.34 versus 2.99, $p = 0.002$).

Material/composición. La mayoría de los catéteres comercializados actualmente son de poliuretano. Otros materiales pueden ser teflón, silicona, clorhidrato de polivinilo o polietileno. En estudios comparativos se ha documentado una menor incidencia de

BRC en los catéteres de poliuretano y los de teflón que en los de polietileno o clorhidrato de polivinilo³⁴.

Los catéteres de silicona y poliuretano son menos trombogénicos que los de cloruro de polivinilo, por lo que dificultan la adhesión bacteriana, y si disponen de recubrimiento antibiótico o antiséptico llevan parejo un menor índice de colonización e infección³⁵. Si se usa sulfadiacina argéntica y clorhexidina la colonización es dos veces menor y la posibilidad de bacteriemia disminuye al menos 4 veces.

Número de luces. La influencia del número de luces también está controvertida: para algunos autores, aunque no para otros, los catéteres de triple luz se asociarían a un mayor índice de infección que una luz única^{36, 37}.

En un estudio reciente de Templeton³⁸, cada luz adicional incrementa el riesgo de bacteriemia por catéter (HR 4,4; IC 2,5–7,7; p < 0,001), mientras que las luces que están permanentemente cerradas son un factor protector (HR 0.3; IC 95% 0,1–0,7; p 0,006).

Lugar donde se inserta el catéter. Es un factor poco estudiado. La inserción del CVC en condiciones de emergencia o en

un estado disminuido de asepsia aumenta el riesgo de IRC³⁹. El marco físico en el que se realiza la inserción no es un factor determinante. Diferentes autores han enfatizado la importancia de extremar las barreras de asepsia a la cabecera del enfermo respecto a trasladarlo a quirófano para la inserción del catéter.

Tunelización del catéter: los catéteres tunelizados se emplean para mantener los mismos largos periodos de tiempo. La tunelización del catéter reduce la incidencia de infecciones⁴⁰.

Duración de la cateterización y uso. La cateterización prolongada es uno de los factores de riesgo más importantes para la infección por el catéter⁴¹. A pesar de ello no se ha podido demostrar que el recambio rutinario del catéter reduzca la incidencia de BRC.

Otros. Las manipulaciones frecuentes son otro importante factor de riesgo. Los factores que favorecen la multiplicación de los microorganismos en el punto de entrada aumentan el riesgo de desarrollar una infección relacionada con el catéter. El uso de coberturas de plástico transparente crea un micro ambiente caliente y húmedo en el punto de inserción, favoreciendo la proliferación bacteriana, al igual que el uso de desinfectantes contaminados.

TABLA 5.- FACTORES DE RIESGO DEL PACIENTE PARA DESARROLLO DE BRC^{42, 43, 44}

Menores de un año
Pacientes neutropénicos
Empleo quimioterapia
Enfermedad de base
Existencia de foco infeccioso en la vecindad
Bacteriemia en el momento de inserción del catéter

1.5.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la BRC se realiza basándose en criterios microbiológicos que en ningún caso alcanza una sensibilidad y especificidad del 100%. En general, podemos afirmar que cuando los métodos microbiológicos aumentan su sensibilidad y especificidad lo hacen a expensas de técnicas más engorrosas y de mayor costo lo que hace que no estén al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos de Microbiología.

Tabla 6.- Métodos diagnósticos de BRC

CON RETIRADA DEL CATETER	SIN RETIRADA DEL CATETER
Cultivo cualitativo	Cultivos superficiales
Cultivo semicuantitativo	Hemocultivos cuantitativos
Cultivo cuantitativo	T diferencial hemocultivos
Tinciones del catéter	Cepillado endoluminal

1.5.1.- Métodos microbiológicos con retirada del catéter

La retirada de un catéter debe realizarse atendiendo a unas estrictas normas de asepsia, tanto en la desinfección de la piel, uso de guantes estériles y en la posterior manipulación del catéter. Sólo de este modo podrán interpretarse correctamente los resultados microbiológicos. Se han utilizado varios segmentos del catéter para el diagnóstico de la infección pero los más útiles son la punta y la conexión.

- **Cultivo cualitativo**

El cultivo cualitativo en caldo nos orientará sobre la flora presente en el catéter, pero no nos sirve para diferenciar una simple

colonización de una verdadera infección; y por tanto no nos permite afirmar que el catéter es el responsable de la infección. Actualmente, no se recomienda su uso en la práctica clínica⁴⁵.

- **Cultivo semicuantitativo de la punta**

Las técnicas cuantitativas se han introducido para diferenciar la mera colonización de la verdadera infección. El método más utilizado por su sencillez y rentabilidad consiste en el cultivo de los microorganismos que se desprenden de la superficie externa del catéter al rodarlo varias veces en una placa de agar. Este es el método semicuantitativo de Maki, descrito en 1977, que permite diferenciar entre infección (recuento superior a 15 UFC) o simple colonización (recuento menor a 15 UFC)⁴⁶

- **Cultivos cuantitativos**

Cleri⁴⁷, describe en 1980 un cultivo cuantitativo que permite valorar la luz endoluminal 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 0,1ml de caldo en diluciones progresivas sobre placas de agar. El punto de corte se estableció en 1000 UFC, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92,5%. La importancia de esta técnica radica en

la posibilidad de distinguir el mecanismo patogénico por el que se ha colonizado el catéter, aunque está limitada por su laboriosidad. Posteriormente, Brun Buisson⁴⁸ en 1987, presenta un nuevo método que simplifica notablemente el cultivo al introducir el segmento distal del catéter en 1ml de agua destilada estéril para recuperar posteriormente 0,1 ml que se cultiva en placa. Con el mismo valor significativo (1000 UFC) el método presenta una sensibilidad del 97.5% y una especificidad del 88%. Liñares⁴⁹ modifica la técnica de Cleri, y tras realizar el lavado de la luz del catéter, cultiva la punta según el método de Maki, consiguiendo una sensibilidad del 100%.

En el estudio prospectivo de Bouza⁵⁰ en el que se comparó la técnica semicuantitativa de Maki y dos métodos cuantitativos (sonicación y *vortex*) para la detección de colonización de las puntas de los CVC, se demostró que las técnicas cuantitativas no fueron superiores a la técnica de Maki (99.1% y 100% para la técnica de Maki, 95.1% y 92.9% para la sonicación, y 93.1% y 72.8% para *vortex*), por lo que la simplicidad de este procedimiento semicuantitativo hace que sea el utilizado en la mayoría de los laboratorios de microbiología.

- **Tinciones del catéter**

Varios métodos rápidos basados en el estudio microscópico de la tinción del catéter por el método de Gram o de la naranja de

acridina contribuyen al diagnóstico precoz de que el catéter retirado está infectado. No obstante, estos métodos precisan una lectura detenida y laboriosa y son menos sensibles y específicos.

1.5.2.- Métodos microbiológicos sin retirada del catéter

La decisión de retirar un catéter puede ser comprometida en determinados pacientes. El desarrollo de técnicas diagnósticas que permitan la conservación del catéter, con ciertas garantías, es de suma importancia por dos razones: la primera es que el 70-80% de los catéteres retirados, por sospecha clínica, tienen el cultivo negativo y por lo tanto se han retirado innecesariamente, y la segunda es que el tratamiento antibiótico a través del propio catéter infectado ha demostrado ser eficaz en determinados pacientes. Estas técnicas pueden agruparse en dos grupos:

- Cultivos y tinciones superficiales**

Combinan la tinción de Gram y el cultivo de un frotis de la piel que rodea al punto de inserción del catéter con la tinción de Gram y el cultivo del interior de las conexiones. Diversos estudios^{51,52} ha demostrado que los cultivos superficiales de piel, segmento subcutáneo y conexión tienen un elevado valor predictivo negativo.

- **Hemocultivos cuantitativos**

Este método se basa en que el número de UFC/ml de la sangre obtenida a través de un catéter infectado es mayor que el número de UFC/ml en la sangre extraída de una vena periférica. Un cociente superior a 5 entre los recuentos de ambos hemocultivos es muy indicativo de bacteriemia asociada a catéter. Igualmente un recuento aislado de más de 100 UFC/ml en el hemocultivo cuantitativo obtenido a través del catéter, en presencia de un hemocultivo cuantitativo positivo a través de vena periférica es altamente sugestivo de bacteriemia por catéter⁵³.

- **Tiempo diferencial de hemocultivo**

Debe disponerse de hemocultivos automatizados de monitorización continua. En una serie realizada en pacientes oncológicos se observó que una diferencia > 120 minutos entre la positividad del hemocultivo obtenido a través del catéter venoso respecto al extraído de vena periférica pareado, es altamente sensible y específico para el diagnóstico de BRC⁵⁴. Ambas muestras deben tomarse simultáneamente y la diferencia de tiempo de ambas extracciones no debe superar los 15 minutos. Esta técnica ha sido validada para catéteres de larga duración, pero la especificidad se reduce de forma relevante en los pacientes que recibían antibióticos.

Blot⁵⁵ y colaboradores realizaron un estudio en una unidad de cuidados intensivos de un centro de cáncer de Créteil en Francia, durante un periodo de 14 meses, para evaluar si el tiempo diferencial del hemocultivo comparado con el cultivo simultáneo de punta de catéter y hemocultivo era un método válido para el diagnóstico de bacteriemias relacionadas con catéter, obteniendo una sensibilidad del 94% y una especificidad del 91% para el tiempo diferencial. Este estudio sin embargo tiene algunas limitaciones, como que todos los pacientes padecían una enfermedad oncológica y que la mayoría de los catéteres eran de larga duración (> de 30 días), por lo que no se pueden extrapolar los resultados a una Unidad de Cuidados Intensivos, cuya patología no se asemeja a un centro oncológico, y los catéteres insertados tienen una duración más corta.

Posteriormente, Rijnders⁵⁶ publicó un estudio similar, para evaluar el tiempo diferencial como diagnóstico de las bacteriemias relacionadas con catéter en los pacientes de UCI, en un hospital de Leuven, en Bélgica. Realizaron también un estudio prospectivo en una UCI con 60 camas, analizando un total de 100 catéteres, y concluyendo que este método estaba asociado con una baja especificidad y valor predictivo negativo. Sin embargo esto puede ser atribuido a que este estudio tenía un bajo número de cultivos

positivos y un gran número de los pacientes estaban recibiendo antibióticos en el momento de la extracción de los hemocultivos.

- **Cepillado endoluminal**

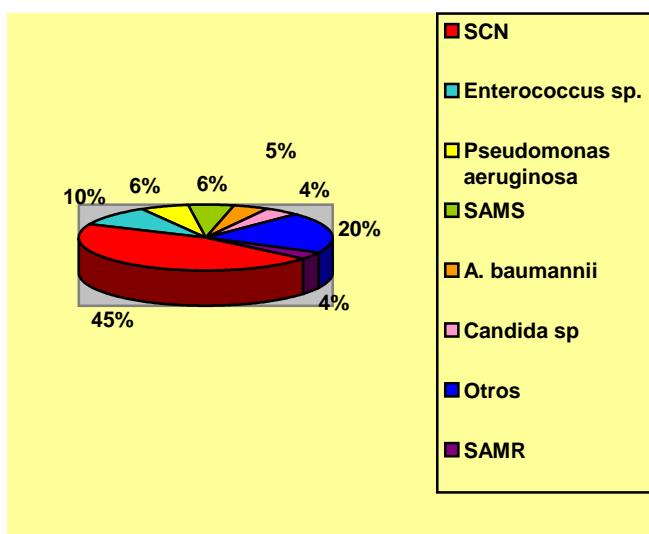
Consiste en introducir un cepillo montado sobre una guía metálica capaz de progresar hasta la punta del catéter para realizar la toma de muestra. Tomando como significativos crecimientos de más de 100 UFC, la técnica tiene una sensibilidad y especificidad del 95 y 84% respectivamente. Este método permite explorar la vía endoluminal individualmente. Su utilidad en la práctica clínica es muy limitada.

1.6.- ETIOLOGÍA DE LA BRC

Aunque los microorganismos más frecuentes en las BRC van variando a lo largo de los años, los cocos Gram positivos (CGP), sobre todo *Staphylococcus* coagulasa negativo y en especial, el *Staphylococcus epidermidis*, siguen siendo individualmente los más prevalentes (Figura 3), aunque en los últimos años ha aumentando la incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus*. No obstante se está observando un incremento tanto en las BRC por bacilos Gram

negativos (BGN), así como de las infecciones por *Candida spp.* sobre todo en relación al uso de NPT.

Fig.3.- Etiología de las BRC



De acuerdo a los resultados del estudio ENVIN, conocemos la etiología de las bacteriemias. En la siguiente tabla podemos ver como a lo largo de los años no han variado mucho los gérmenes causantes de las BRC, siendo los Gram positivo los más frecuentes.

Tabla 7.- Etiología de las BRC según el informe anual del ENVIN

	2000-2003		2004-2007
	EPINE(%)	ENVIN(%)	ENVIN(%)
SCN	15,1	18,9	17
- <i>S.epidermidis</i>	18,4	22,7	24,28
- <i>S.aureus</i>	9,8	10,6	3,7
<i>Enterococcus spp</i>	6,1	8,5	8,04
<i>Pseudomonas ae.</i>	5,5	6,9	6,18
<i>Acinetobacter spp</i>	2,9	3,9	5,74
<i>Candida</i>	5,7	4,8	4,46
<i>E. coli</i>	8,3	2,8	3,7
SAMR	3,95	-	2,88

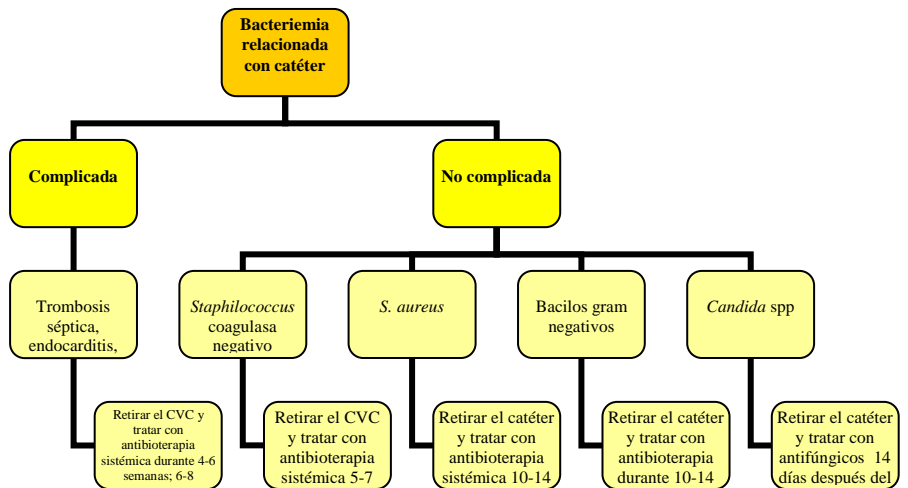
1.6.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la BRC se ha de plantear desde dos vertientes; que hay que hacer con el catéter y la antibioterapia a administrar tanto empírica como dirigida (Fig. 4)

Ante la sospecha de BRC, el recambio del CVC es una práctica habitual en las UCIs sin que exista un rendimiento efectivo, ya que el 96% de los catéteres retirados pueden no estar relacionados con IRC⁵⁷. Parece claro que en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica, neutropénicos, con signos claros de infección en la zona de punción, o metástasis sépticas, la retirada del

CVC es obligatoria. No obstante la duda es qué hacer cuando estamos frente a un paciente febril, sin repercusión sistémica y con sospecha de que el CVC es el origen del cuadro infeccioso.

Figura 4.- Actitud ante las bacteriemias relacionadas con catéteres⁴⁵.



- **Actitud con el catéter**

La actitud ante la sospecha de infección de catéter en vía periférica o arterial, sería retirar el catéter. Se propugna también la retirada del catéter cuando persiste la bacteriemia a pesar de un

tratamiento adecuado o cuando está producida por gérmenes resistentes. Las recomendaciones realizadas hasta el momento indican que en esta situación el CVC no debe ser retirado. Ya que dicha práctica no se sustenta en estudios adecuados, algunos autores más cautos recomiendan cambiar el catéter bajo guía y si posteriormente se comprueba que el CVC estaba colonizado, retirar el nuevo catéter y recolocar otro en una zona de acceso diferente. Una política conservadora evitaría los cambios de CVC bajo guía, procedimiento que incluso puede aumentar la tasa de BRC. En función del resultado microbiológico se aconseja retirar el catéter cuando la infección está producida por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp, *Enterococo* spp, y BGN multirresistentes.

- **Tratamiento antibiótico empírico:**

Es evidente que en los pacientes con sepsis grave o shock séptico es obligado iniciar de forma inmediata una cobertura antibiótica adecuada. El tratamiento antibiótico inadecuado o tardío en la sepsis, independientemente del origen, conlleva un incremento en la mortalidad⁵⁸. La elección antibiótica estará básicamente condicionada por dos elementos; por un lado la epidemiología de nuestra UCI y por el otro el nivel de resistencias antibióticas de los

microorganismos. No obstante, parece adecuado hacer una cobertura amplia que cubra tanto cocos Gram positivos como BGN. En un estudio llevado a cabo por Lorente en el 2006⁵⁹, asocian la canalización de la vena femoral a un riesgo más elevado de desarrollar BRC por gram negativos (OR 8.18, IC 95% 1.87–35.87; p = 0.005), por lo que la cobertura antibiótica empírica frente a BGN está indicada cuando sospechemos una infección relacionada por catéter de esta localización. El tratamiento se hará posteriormente dirigido en función del antibiograma. En aquellos pacientes con ingreso prolongado, sometidos a cirugía, con nutrición parenteral o con colonización en múltiples focos sería recomendable ampliar la cobertura para cubrir hongos, en especial *Candida* spp.

- **Tratamiento antibiótico específico.**

1.- **BRC por *S. epidermis* o *SCN*.** Siendo los gérmenes mas prevalentes, es dudosa la necesidad de tratamiento antibiótico dada su teóricamente escasa mortalidad, y su alta adherencia al catéter por lo que parece que una vez retirado este la administración antibiótica puede obviarse si el enfermo permanece estable y desaparece el cuadro infeccioso. Sin embargo, la no retirada del catéter se asocia a la aparición de bacteriemia posteriormente en un 20 % de pacientes. Este hecho hace que se recomiende, por tanto, la retirada del catéter

instaurando tratamiento antibiótico durante 5-7 días. En caso de no retirarse el catéter, pacientes con signos de sepsis grave o shock séptico, factores de riesgo (inmunodeprimidos, prótesis valvulares o endovasculares) o complicaciones sépticas (endocarditis, metástasis, tromboflebitis) el tratamiento se mantendrá 10-14 días. El tratamiento de elección será la cloxacilina en el caso de gérmenes sensibles a meticilina. En caso de resistencia a meticilina el tratamiento será vancomicina, teicoplanina, daptomicina o linezolid⁶⁰.

2.- **BRC por *S. aureus***: Independientemente de su nivel de resistencia, el *S. aureus* es un germen con una elevada capacidad para metastatizar y producir complicaciones sépticas por lo cual la retirada del catéter es obligada. Además deberemos realizar una ecocardiografía transesofágica (ETE) para descartar endocarditis y establecer la duración del tratamiento. En el caso de SAMS el antibiótico de elección es cloxacilina. Tanto vancomina, daptomicina⁶¹ como linezolid se han mostrado igualmente eficaces en el tratamiento de las bacteriemias por SAMR⁶². El tratamiento ha de ser prolongado, desde dos semanas en los casos no complicados a 6 semanas en aquellos en que se han observado metástasis sépticas graves como osteomielitis, o endocarditis.

3.- **Enterococo spp:** Si el enterococo es sensible a la ampicilina, ésta es el tratamiento de elección en monoterapia. En caso de resistencia a ampicilina el tratamiento será vancomicina o teicoplanina, reservando linezolid para los pacientes alérgicos a glicopeptidos. La duración del tratamiento es de 14 días, recomendándose la realización de ETE de control.

4.- **BRC por Candida spp:** Se recomienda la retirada del catéter y mantener el tratamiento antifúngico hasta 15 días después del último hemocultivo negativo.

C. albicans y *C. parapsilosis* van a representar el 90% de las BRC, y responden de forma adecuada a fluconazol a dosis de 400-800 mg/d. Por el contrario *C. glabrata* pueden ser resistentes a fluconazol y *C. krusei* es resistente por lo que su tratamiento es obligatorio con otros antifúngicos (amfotericina B, caspofungina o voriconazol).

1.7.- MORBIMORTALIDAD ATRIBUIBLE A LAS BRC

La magnitud potencial de un CVC para causar morbilidad y mortalidad resultante de una complicación infecciosa ha sido

estimada en diversos estudios^{63,64,65}, asociándose a un incremento del tiempo de hospitalización y del gasto hospitalario⁶⁶. Un estudio realizado en el año 1994⁶⁷ que analizó la influencia de la sepsis por catéter en estos parámetros describe una mortalidad atribuible del 35% (IC 95% 25-45) un incremento en la estancia en UCI en un factor de 3 (de 8 a 24 días) y un coste adicional producido por el proceso infeccioso de 40.000 \$ USA. Similares valores se han descrito en otro país desarrollado⁶⁸.

En Estados Unidos, en la UCI⁶⁹ se presentan, cada año, 15 millones de días de CVC. Si la tasa promedio de bacteriemias asociadas al CVC es 5,3 por 1.000 días de catéter en la UCI, aproximadamente 80 mil bacteriemias ocurren en la UCI cada año. La mortalidad atribuible a estas bacteriemias ha oscilado desde ningún incremento en la mortalidad en estudios que controlaban la gravedad de la enfermedad^{70,71}, hasta 35% de aumento en la mortalidad en estudios prospectivos que no utilizaban este control⁴⁰. Por eso, la mortalidad atribuible a bacteriemias asociadas a catéteres aún es poco clara.

Se estima que un total de doscientos cincuenta mil casos de bacteriemia asociada a CVC ocurren anualmente si se relaciona con todo el hospital y no exclusivamente con las UCI. En este caso, la

mortalidad atribuible corresponde a 12-25% para cada infección y el costo marginal al sistema de cuidados de la salud es de US\$25.000 por episodio⁷².

Además del coste económico, diversos estudios^{73,70} han demostrado como los pacientes que desarrollan bacteriemias relacionadas con catéter tienen una estancia en UCI y en el hospital significativamente más larga (con una diferencia media de la estancia total en UCI de 21,8 días y una diferencia media de estancia en el hospital de 51,7 días)⁷⁴

Por lo anterior, los diversos análisis de bacteriemias asociadas al CVC resultan sustanciales, en términos de morbilidad y de los recursos financieros empleados. Para mejorar el resultado del paciente y reducir los costos del cuidado de la salud deberían implementarse estrategias tendientes a reducir la incidencia de estas infecciones. Este esfuerzo debería ser multidisciplinario, incluyendo a los profesionales del cuidado de la salud que se encargan de insertar y mantener los catéteres intravasculares, así como los gerentes del cuidado de la salud que distribuyen los recursos.

1.8.- FACTORES PRONÓSTICOS BRC.

Algunos autores⁷⁵ han analizado factores pronósticos de mortalidad en cohortes de pacientes con bacteriemia y sepsis, siendo los más recurrentemente identificados la adecuación de tratamiento antibiótico⁷⁶, la presencia de enfermedad subyacente⁷⁷, la fuente y tipo de infección⁷⁸, la presencia de shock con necesidad de drogas vasoactivas³, la disfunción múltiple de órganos y la neutropenia⁷⁹. Hay numerosos estudios que han determinado los factores de mortalidad en bacteriemias tanto comunitarias como nosocomiales en poblaciones generales y en pacientes críticos pero no existen hasta la fecha estudio que hayan determinado los factores pronósticos de BRC en pacientes críticos.



Justificación de

la tesis

2.- JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La identificación de los factores de riesgo asociados con la BRC es esencial para realizar programas para reducir la incidencia de esta complicación infecciosa. Aunque existen varios estudios sobre factores de riesgo de BRC, muy pocos los han analizado en pacientes críticos. La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en pequeñas instituciones, y solo se han examinado un número limitado de factores de riesgo^{32, 80, 81, 82}

De hecho recientemente se ha demandado la realización de un amplio estudio prospectivo que analice todos los potenciales factores de riesgo⁸³. Además, como hemos visto con anterioridad, la información que existe sobre factores pronósticos de BRC en pacientes críticos es escasa. Este hecho puede ser de un gran valor clínico para el manejo de pacientes con bacteriemia asociada a catéter.

Nosotros centraremos nuestro estudio solo en las BRC asociadas a catéteres venosos centrales por ser la entidad mejor definida, estudiada y que se asocia a elevada morbilidad y mortalidad. Excluimos de nuestro estudio los catéteres tunelizados (muy poco

utilizados en el paciente crítico), los catéteres de Swan-Ganz y las líneas arteriales porque son menos utilizados en la práctica clínica diaria. Además las tasas de BRC son muy variables en estos catéteres, siendo inferiores en los arteriales, por lo que decidimos excluirlos del estudio.



Hipótesis y Objetivos

3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Existen factores de riesgo específicos de las bacteriemias relacionadas con catéteres en pacientes críticos cuya identificación debe ser realizada en cohortes amplias y en las que estén representados los diversos tipos de pacientes que ingresan en las unidades de cuidados críticos. Todo ello posibilitará el conocimiento de estos factores de riesgo para desarrollar estrategias para implementar medidas de prevención.

También existen factores pronósticos específicos de esta entidad en pacientes críticos que se relacionan con la mortalidad y cuyo análisis debe ser estudiado en aquellos pacientes con bacteriemia relacionada con catéter.

- OBJETIVO PRIMARIO
 - Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de BRC en CVC en una amplia cohorte de pacientes críticos

- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer los factores de riesgo de los catéteres venosos centrales excluyendo los catéteres venosos centrales de inserción periférica.

- Determinar los factores pronósticos asociados a bacteriemia relacionada con catéter venoso central en esta amplia cohorte de pacientes críticos.



Material y métodos

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- Diseño y duración del estudio:

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo, observacional de cohorte, multicéntrico, sobre pacientes ingresados en 9 Unidades de Cuidados Intensivos de España, durante un periodo de 9 meses.

El estudio se inició el 1 de Octubre 2004 y finalizó el 30 de Junio del 2005. Los datos de los pacientes incluidos en el estudio, se almacenaron en una base de datos *on line* (www.reipi.org/private). A cada hospital se le asignó un nombre y una contraseña.

Se realizó una reunión previa al estudio en Sevilla de todos los hospitales participantes para discutir los protocolos, así como homogeneizar la inserción y el cuidado de los catéteres venosos centrales basándose en las guías actuales⁸⁰ (Tabla 9).

4.2.- Hospitales participantes

- Hospital Virgen del Rocío, es un complejo hospitalario público de Sevilla. Dotado de 1294 camas, consta de 2 UCIs, una médico-quirúrgica de 40 camas y otra traumatológica de 22 camas, además de una unidad de cuidados intermedios con 10 camas más. El estudio solo se realizó en la UCI médico-quirúrgica.
- Hospital de la Vall d'Hebron, situado en la ciudad de Barcelona, consta de 1186 camas. Su UCI polivalente tiene 32 camas.
- Hospital Parc Tauli, se localiza en Sabadell (Barcelona), y está dotado de 803 camas. Tiene una UCI médico quirúrgica de 16 camas y una unidad de CI de 10 camas.
- Hospital de la Ribera, en Alcira (Valencia). Tiene un total de 301 camas con una UCI de 27 camas.
- Hospital Ramón y Cajal. En la ciudad de Madrid, consta de 1090 camas instaladas y 22 camas de cuidados críticos.
- Hospital de Bellvitge, situado en el término de L'Hospitalet de Llobregat. Dispone de 820 camas que acogen prácticamente todas las especialidades, con 32 camas para enfermos críticos.

- Hospital Gregorio Marañón (Madrid) Es un hospital general, que tiene un total de 1694 camas. Tiene 30 camas de UCI.
- Hospital Germans Trias y Pujol. Situado en Badalona (Barcelona), consta de 643 camas, con un total de 51 camas de cuidados críticos.
- Hospital Virgen Macarena (Sevilla). Consta de 1034 camas con un total de 30 camas de UCI.

4.3.- Selección de los pacientes:

Se incluyeron todos los pacientes ingresados en las UCIs participantes con un CVC en el momento de su llegada y a aquellos que se les canalizó el catéter en la UCI.

Fueron objeto del presente estudio los CVC insertados de forma percutánea, incluyendo los catéteres venosos centrales y los CVC insertados periféricamente. Se excluyeron del estudio todos los catéteres arteriales, los catéteres de Swan-Ganz, aquellos catéteres usados para técnicas de reemplazo renal, y aquellos que fueron insertados en situación de emergencia. En el periodo de estudio en ninguno de los centros participantes se emplearon CVC impregnados de antisépticos o antibióticos.

Tabla 8.- Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios inclusión	Criterios exclusión
CVC	Catéter Swan-Ganz
CVCIP	Catéteres usados TCRR
Duración catéter > 24h	Catéteres impregnados antibióticos
Inserción en UCI o fuera de ella	Catéteres insertados en situación emergencia

4.4.- Inserción y mantenimiento de los catéteres:

Todos los catéteres se insertaron de acuerdo a la técnica de Seldinger, usando el material que provee un set comercial. Se tomaron precauciones de extrema esterilidad en todos los hospitales para insertar el catéter: lavado de manos con antisépticos, uso de paños estériles, gorro, guantes, mascarilla y bata. La piel se limpió con povidona yodada o clorhexidina al 2% dependiendo del producto utilizado en cada hospital.

Tabla 9.- El protocolo estandarizado para la inserción y el cuidado del catéter

PROTOCOLO DE INSERCIÓN Y MANTENIMIENTO DEL CATÉTER
<ul style="list-style-type: none">• Debe realizarse la higiene de manos con jabón antiséptico convencional y agua o con soluciones alcohólicas que no precisan agua.
<ul style="list-style-type: none">• Se requieren máximas precauciones de barrera estériles durante la inserción del catéter.
<ul style="list-style-type: none">• Debe utilizarse una técnica aséptica con uso de gorro, mascarilla, guantes estériles, bata y una sábana estéril grande para la inserción de los catéteres venosos tanto los centrales como los de inserción periférica.
<ul style="list-style-type: none">• En el momento de la inserción, la piel debe limpiarse con povidona yodada o clorhexidina dependiendo del producto disponible en cada hospital.
<ul style="list-style-type: none">• Todos los catéteres insertados en situaciones de urgencia en los que no se hayan utilizado las medidas de barrera de seguridad deben ser reemplazados tan pronto como sea posible.
<ul style="list-style-type: none">• El apósito debe ser reemplazado cuando se encuentre humedecido, sucio o cuando sea necesario para inspeccionar el punto de punción.
<ul style="list-style-type: none">• Los apósitos de gasa se deben cambiar cada 48 horas y los semitransparentes cada 7 días.
<ul style="list-style-type: none">• Se deben utilizar guantes estériles para realizar el cambio de los apósitos.
<ul style="list-style-type: none">• El cambio a través de guía para reemplazar un catéter que no funcione es aceptable si no existe evidencia de infección. Sin embargo, si se sospecha una infección el catéter debe ser retirado e insertado en una localización diferente.
<ul style="list-style-type: none">• No está permitido el recambio de los CVC para prevenir la BRC.
<ul style="list-style-type: none">• Los sistemas de suero, llaves de tres pasos y alargaderas, se cambiarán al menos cada 72 horas
<ul style="list-style-type: none">• Los sistemas de administración de nutrición parenteral, hemoderivados y propofol se cambiarán a las 24 horas del inicio de la infusión.

4.5.- Retirada de los catéteres

Los catéteres fueron retirados por sospecha de infección, fin del tratamiento, fallecimiento o alta del paciente. La decisión de cambiar el catéter la tomaba el médico encargado de dicho paciente.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se siguieron hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento.

4.6.- Episodio de Bacteriemia

Se recogieron todas las BRC en pacientes ingresados en la UCIs de adultos de los nueve centros implicados en el estudio. La BRC fue diagnosticada siguiendo los criterios actuales⁴, requiriendo hemocultivo de vena periférica positivo y cultivo semicuantitativo de la punta (>15 UCF) o cultivo cuantitativo de la punta ($>10^3$ UCF); cultivo semicuantitativo simultáneo de muestras de sangre a través el catéter sospechoso y vena periférica con un ~~≥110~~ tiempo diferencial ≥ 120 minutos en hemocultivos simultáneos del catéter y de vena periférica.

4.7.- Variables recogidas:

- Del paciente
 - Datos epidemiológicos: edad, sexo. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos.
 - Tipo de pacientes: Al ingreso se asignó el tipo de patología por la que requería ingreso en UCI, en las categorías médica, quirúrgica, trauma, quemado o patología coronaria.
 - Antecedentes personales o condiciones clínicas subyacentes:
 - Diabetes mellitus: diagnóstico previo de diabetes insulín- dependiente o no insulín- dependiente⁸⁴
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): criterios clínicos o espirométricos⁸⁴ según definido en APACHE II.
 - Cirrosis hepática: definida con criterios histológicos o clínicos⁸⁴ según definido en APACHE II.
 - Insuficiencia renal crónica: presencia de insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis⁸⁴ según definido en APACHE II.

- Cirugía previa: haber sufrido una intervención quirúrgica un mes previo a la inserción del catéter
- Insuficiencia cardiaca: definida en estadio III-IV de la clasificación de la NYHA⁸⁴ según definido en APACHE II.
- Inmunodepresión: tratamiento esteroideo mantenido o quimioterapia durante el mes previo a su ingreso, o Síndrome de inmunodeficiencia⁸⁴ según definido en APACHE II.
- Existencia de neoplasia: diagnóstico previo de neoplasia maligna⁸⁴.
 - Gravedad de la enfermedad al ingreso en UCI, evaluada por el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II)⁸⁴ considerando la peor puntuación en las primeras 24 horas de ingreso en UCI.

Sistema de valoración de la gravedad APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

	Puntuación APACHE II								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
APS									
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									

EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA	Puntos APS (A)	Punt o GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2			
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5			
55 - 64	3					
65 - 74	5					
≥ 75	6					
Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)						
Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas						

- Factores relacionados con la inserción de catéter
 - Lugar del hospital de colocación del catéter: urgencias, observación, planta, quirófano o UCI.
 - Fecha de inserción del catéter
 - Forma de inserción del catéter: especificando si el catéter se insertó por nueva punción o se realizó un recambio sobre guía.
 - Sitio anatómico de inserción: lugar donde se canalizó el catéter: la vena yugular, vena subclavia, vena femoral, vena cubital o vena basílica.
 - Antiséptico utilizado para la desinfección de la piel: povidona, clorhexidina.
 - Persona que inserta el catéter: médico residente, médico de plantilla o enfermero en el caso de los catéteres venosos centrales de inserción periférica.
 - Dificultad de la inserción: definida al criterio de la persona que realizó la técnica como fácil, difícil, o muy difícil⁸⁵.
 - Hora de inserción: si el catéter fue canalizado durante el turno de día o durante la noche.
 - Uso de ventilación mecánica (Invasiva o no invasiva): en el momento de realización de la técnica.

- Presencia o no de traqueostomía: en el momento de realización de la técnica.
- Diagnóstico de infección en el momento de inserción del catéter: la presencia o no de infección concomitante en el momento de inserción del catéter venoso central.
- Administración de antibióticos el día de inserción y tipo de antibióticos: carbapenemes, cefalosporinas, fluorquinolonas, aminoglucósidos, piperazilina/tazobactám, antifúngicos, glucopéptidos, amoxicilina-clavulánico, otros.
- Características del catéter
 - Material del catéter: silicona, polivinilo o poliuretano.
 - Número de luces del catéter venoso central: una, dos o tres luces.
 - Número de llaves de tres pasos colocadas en las líneas de infusión.
- Factores relacionados con el mantenimiento y uso del catéter:
 - Tipo de apósito usado para cubrir el punto de inserción: apósito de gasa o apósito semitransparente.

- Administración de nutrición parenteral, hemoderivados, propofol, o infusión de antibióticos durante el periodo de inserción del catéter.

- Medición de presión venosa central (PVC) por algunas de las luces del catéter.

- Variables del episodio de BRC si existe

- Fecha de la bacteriemia: fecha en la que se produce la primera extracción de sangre en la que se aísla el germen o gérmenes responsables de la bacteriemia.

- Gravedad de la disfunción de órganos, evaluada por *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*⁸⁶ del día de la infección.

- Clínica de la BRC: sepsis, sepsis grave o shock séptico⁸⁷.

- Gérmen o gérmenes aislados: siguiendo la metodología habitual en el laboratorio de microbiología.

- Tratamiento empírico adecuado: Se consideró terapia inadecuada cuando ningún antibiótico frente al patógeno aislado fue incluido en la terapia empírica durante las primeras 24 horas después del diagnóstico.

- Retirada del catéter: en menos de 24h o más de 24h tras la bacteriemia

- Evolución del paciente
 - Fecha de retirada del catéter.
 - Motivo de alta: definida como alta a planta de hospitalización o fallecimiento en la unidad.
 - Fecha de alta del hospital (seguimiento hasta alta del hospital)

4.8.- Tamaño de la Muestra

Por el estudio ENVIN conocemos que la tasa de BRC en las UCIs españolas se sitúa en torno a 4 episodios por 1.000 días de catéter¹³. Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20, en el contraste unilateral, y asumiendo una desviación estándar de 10, se calculó que sería necesario recoger 1982 catéteres para una muestra adecuada.

4.9.- Análisis estadístico

Las variables categóricas se han expresado en frecuencias y porcentajes; y las continuas como medias y desviación estándar si las variables se distribuían normalmente, y medianas y rango intercuartílico si no se distribuían normalmente (aplicación del test de Kolmogorov- Smirnov). Las tasas de BRC se expresan como episodios por 1000 días de catéteres.

Para la comparación entre las cohortes se utilizó el test de la *Chi* cuadrado mediante la corrección de Yates y, cuando fue preciso, el test exacto de Fisher para determinar diferencias significativas entre variables cualitativas. La *t* de Student para variables con distribución normal después de la corrección para la igualdad de la varianza (Test de Levene) se utilizó para comparar variables continuas entre los grupos. A las variables que no siguieron una distribución normal, se les aplicó el test de la U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Para comparar la incidencia de las BRC por 1000 días de catéter entre los diferentes accesos venosos se ha utilizado la distribución de Poisson y los métodos basados en este test⁸⁸.

Las variables con un valor de p por debajo de 0,1 en el análisis univariante se escogieron para modelos de regresión logística multivariante para identificar los factores de riesgo asociados de

forma independiente con las BRC. Se ha calculado también la odds ratio (OR) utilizando los intervalos de confianza (IC) del 95%. Este análisis se realizó para todos los catéteres incluidos en el estudio (objetivo primario) y para los CVC excluyendo CVCIP (objetivo secundario del estudio).

Además, los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria fueron evaluados por un análisis univariante en aquellos pacientes con BRC. Las variables con un valor de p inferior a 0,1 en este análisis se introdujeron en un modelo de regresión logística para determinar factores independientemente asociados a mortalidad hospitalaria, siendo este otro objetivo secundario del estudio.

Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa estadístico SPSS versión 14.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Ill) y el programa EPIDAT version 3.1, que se utilizó para comparar las tasas de BRC y para la distribución de Poisson.



Resultados

5.- RESULTADOS

5.1.- Datos generales de la muestra estudiada.

Durante el periodo de estudio se incluyeron en el presente estudio 1373 pacientes, de los cuales solo 1366 fueron analizados debido a que había datos incompletos en los 7 excluidos. El 64,7% de los pacientes fueron varones, y la edad media fue 61,3 años ($\pm 16,3$). La puntuación media en el APACHE II durante las primeras 24 horas de su ingreso en UCI fue de 13,7 ($\pm 7,4$), y la mortalidad intra-UCI fue del 18,8% (257 pacientes), siendo la mortalidad intrahospitalaria del 24,2% (331 pacientes).

Tabla 10.- Características generales de la población	
Nº Pacientes	1366
Edad media	61,3 ($\pm 16,3$)
APACHE II	13,7
Sexo: Varón	64,7%
Mortalidad UCI	18,8%
Mortalidad hospitalaria	24,2%

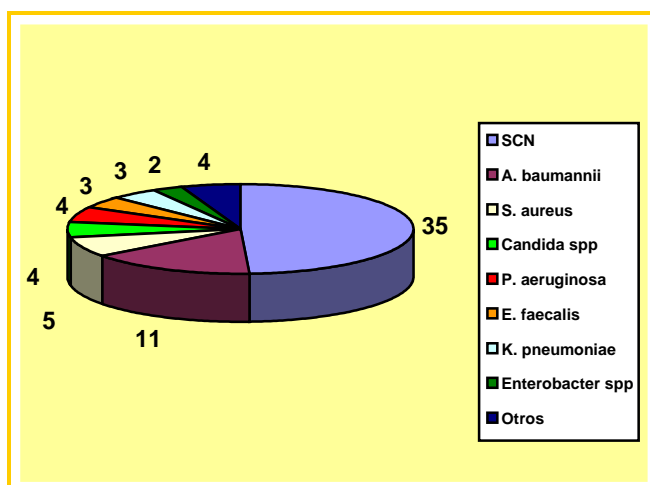
Fueron incluidos 2187 CVC en el estudio aunque 86 catéteres fueron excluidos del análisis debido a falta de información. Por lo

tanto, 2101 catéteres fueron analizados y observados durante 20.981 pacientes-días. En la vena yugular se insertaron 626 catéteres, 585 en la subclavia, 387 en femoral y 503 fueron catéteres venosos centrales insertados de forma periférica (vena basilíca o cefálica del antebrazo).

Tabla 11.- Características generales de los catéteres y pacientes.	
Nº Catéteres analizados	N 2101 (%)
Tipo catéter	
CVC	1598 (76,05%)
CVCIP	503 (23,95%)
Lugar de Inserción	
• Yugular	626 (29,8%)
• Subclavia	585 (27,8%)
• Femoral	387 (18,4%)
• Basílica	330 (15,7%)
• Cefálica	173 (8,2%)
Tipo paciente	
• Médico	880 (41,9%)
• Quirúrgico urgente	477 (22,7%)
• Quirúrgico reglado	460 (21,9%)
• Trauma	149 (7,1%)
• Otros	57 (6,4%)
Duración media días (DS)	9,78 (9,12)
Número de luces	
Una luz	412 (19,6%)
Dos luces	637 (30,3%)
Tres luces	1052 (50,1%)
Dificultad Inserción	
Fácil	1969 (93,7%)
Difícil	132 (5,3%)
Inserción por	
Nueva punción	1969 (93,7%)
Recambio sobre guía	76 (3,6%)
Otros motivos	56 (2,6%)
Desinfectante	
Clorhexidina	241 (11,2%)
Povidona iodada	1860 (88,8%)
Inserción por	
Residente	1009 (48%)
Adjunto	645 (30,7%)
Enfermero/a	447 (21,3%)

Durante el periodo de estudio fueron diagnosticados 66 episodios de BRC (3,02% de los catéteres insertados). Los microorganismos implicados fueron: *Staphylococcus* coagulasa negativo (35), *Acinetobacter baumannii* (11), *Staphylococcus aureus* (5), *Candida* spp (4), *Pseudomonas aeruginosa* (4), *Enterococcus faecalis* (3), *Klebsiella pneumoniae* (3), *Enterobacter* spp (2), y otros (4). Cinco bacteriemias fueron polimicrobianas: *Staphylococcus* coagulasa negativo y *Acinetobacter baumannii* (4 episodios); *Staphylococcus* coagulasa negativo y *Pseudomonas aeruginosa* (1 episodio). Las tasas de BRC no difirieron entre los nueve hospitales participantes.

Fig.5.- Microorganismos implicados en las BRC



La incidencia global de BRC fue de 3,15 por 1000 días de catéter. La incidencia de bacteriemia en los catéteres insertados de forma periférica fue de 1,07 por 1000 días de catéter (IC 95%, 0,13 a 2,01) y de 3,73 episodios por 1000 días de catéteres en los CVC convencionales (IC 95% de 2,8 a 4,67) ($p=0.007$).

La incidencia de bacteriemia en el acceso en la vena subclavia fue de 3.84 por 1,000 días de catéter (IC 95%, 2.37 a 5.32), del acceso yugular fue de 3.16 por 1,000 días de catéter (IC 95%, 1.66 a 4.67), y de 4.29 por 1,000 días de catéter (IC 95%, 2.31 a 6.28) en el acceso femoral; ($p=NS$)

5.2.- Factores de riesgo para el desarrollo de BRC

La tabla 12 muestra el análisis de las enfermedades de base, los factores relacionados con las características de los catéteres, inserción, mantenimiento, y factores de riesgo para las BRC. La incidencia de BRC fue significativamente mayor en los catéteres venosos centrales que en los CVC insertados periféricamente (3.8% frente a 1 %; $p=0.001$), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre las tres localizaciones.

Tabla 12.- Factores de riesgo para el desarrollo de BRC.

Variable	BRC (n=66) N (%)	No BRC (n=2035) N (%)	P
Edad, media (DS)	56,9(16.2)	59,2 (16.4)	0,244
APACHE II, media (DS)	13.2 (6)	14.5 (7.1)	0,458
Género(masculino)	50 (75.8)	1343 (66)	0,112
Tipo de pacientes			0,171
Quirúrgico	31 (46.9)	997 (49)	
Médico	20 (30.4)	585 (28.7)	
Otros	15 (22.7)	453 (22.3)	
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	13 (19.7)	402 (19.8)	0,999
EPOC	5 (7.6)	315 (15.5)	0,090
Cirrosis	5 (7.6)	142 (7)	0,805
IRC	1 (1.5)	59 (2.9)	0,999
ICC	9 (13.6)	264 (13)	0,852
Inmunosupresión	2 (3)	154 (7.6)	0,231
Cáncer	7 (10.6)	360 (17.7)	0,186
Lugar de inserción			0,003
Vena Yugular	17 (25.8)	609 (29.9)	
Vena Subclavia	26 (39.4)	559 (27.5)	
Vena Femoral	18 (27.3)	369 (18.1)	
CVCIP	5 (7.6)	498 (24.5)	
Tipo de catéter			0,001
CVCIP	5 (7.6)	498 (24.5)	
CVC	61 (92.4)	1537 (75.5)	
Inserción del catéter			
Recambio sobre guía	11 (16.7)	65(3.2)	<0,0001
Inserción fuera de UCI	17 (25.7)	624 (30.6)	0,300
Hora (noche)	15 (22.7)	382 (16.1)	0,425
Inserción muy difícil	4 (6)	134 (6.6)	0,999
Inserción adjunto	28 (46.7)	572 (29.6)	0,010
Traqueostomía	13 (19.7)	160 (9.7)	0,002
Ventilación mecánica	48 (72.7)	1201 (59)	0,030
Administración de antibióticos	49 (81.7)	1343 (71.5)	0,115
Administración glucopéptido	10 (15.2)	235 (11.5)	0,334
Número de luces			
Una luz	7 (10.6)	405 (19.9)	0,110
Dos luces	19 (28.8)	618 (30.4)	
Tres luces	40 (57.6)	1012 (49.7)	
Material de poliuretano	65 (98.5)	1991 (97)	0,999
Antiséptico			0,077
Clorhexidina	3 (4.5)	239 (11.7)	
Povidona-iodada	63 (95.5)	1796 (88.3)	
Uso de llave de 3 vías	65 (98.5)	1953 (96)	0,517
Medición de PVC	29 (43.9)	1131 (55.6)	0,078
Infección concomitante	32 (48.5)	952 (46.7)	0,803
Duración del catéter (días)	11 (8-16)	8 (5-12)	<0,0001
Uso del Catéter para			
NPT			0,021
Propofol	19 (28.8)	349 (17.1)	
Hemoderivados	22 (33.3)	464 (22.8)	0,053
Antimicrobianos	13 (19.7)	313 (15.4)	0,386
	54 (81.8)	1493 (73.4)	0,155

BRC: bacteriemia relacionada con catéter, DS: desviación estándar, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IRC: insuficiencia renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, CVCIP: catéter venoso central insertado periféricamente, CVC: catéter venoso central, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PVC: Presión venosa central, NPT: nutrición parenteral total.

Como puede verse en la tabla 12, los factores de riesgo en el análisis bivalente asociados con el desarrollo de BRC fueron: el lugar de inserción, el recambio sobre guía, la inserción del catéter por un médico de plantilla, la presencia de traqueotomía, el uso de ventilación mecánica, el uso del catéter para administrar nutrición parenteral total, y la duración del catéter.

La estancia en el hospital antes de la inserción del catéter [9 días (2-20.5) frente a 4 días (1-13)] y la duración del catéter [11 días (8-16) frente a 8 días (5-12)] fueron significativamente más largas ($p < 0.0001$) en aquellos catéteres con bacteriemia que en los catéteres sin infección. La duración de la cateterización fue significativamente mayor en los CVC convencionales que en los CVCIP [8 días (5-13) frente a 7 días (5-11); $p = 0.001$].

Después de realizar análisis de regresión logística múltiple para controlar las variables de confusión, solo la duración de la cateterización [OR 1.029 (IC 95%, 1.005-1.053; $p = 0.017$)] y el recambio sobre guía [OR 4,59 (IC 95%, 2,28-9,3; $p = 0,0001$)] fueron variables independientes asociadas con el desarrollo de BRC, mientras que el la utilización de un CVCIP fue un factor protector [OR 0,29 (IC 95%, 0,11-0,72 ; $p = 0,008$)].

5.3.- Factores de riesgo para el desarrollo de BRC (excluyendo los CVCIP)

Excluyendo los CVCIP, fueron analizados 1598 CVC convencionales. Las características de los pacientes y las enfermedades subyacentes no difieren entre los catéteres con bacteriemia y los que no la presentan. Como en el grupo completo de catéteres, el tiempo de estancia antes de la colocación del catéter [10.5 días (3-21.75) frente a 5 días (1-14)] y la duración de la cateterización [12 días (8-17) frente a 8 días (5-13)] fueron significativamente más largas ($p < 0.0001$) en aquellos catéteres con bacteriemia que en los que no presentaban infección.

La Tabla 13 muestra los factores de riesgo de BRC en los CVC excluyendo los CVCIP en relación con las características del catéter, la inserción y el uso del mismo. Trece pacientes con traqueostomía desarrollaron BRC: 7 catéteres en la vena subclavia, 5 en la vena femoral y 1 en la vena yugular. En comparación con aquellos pacientes sin traqueostomía, el tiempo de estancia antes de la cateterización fue significativamente más largo en aquellos con traqueostomía ($p < 0.0001$).

Tabla 13. Factores de riesgo asociados con BRC en CVC convencionales, excluyendo los CVCIP.

Variable	BRC (n=61) N (%)	No BRC (n=1537) N (%)	P
Lugar de inserción			0,18
Vena Yugular	17 (27.9)	609 (39.6)	
Vena Subclavia	26 (42.6)	559 (36.4)	
Vena Femoral	18 (29.5)	369 (24)	
Inserción del catéter			
Recambio sobre guía	11 (18)	65 (4.2)	<0,0001
Inserción fuera de UCI	7 (22.3)	333 (11.4)	0,056
Hora (noche)	15 (22.7)	382 (18.7)	0,999
Inserción muy difícil	4 (6)	134 (6.5)	0,999
Inserción adjunto*	28 (46.7)	561 (29.6)	0,220
Traqueostomía	13 (21.3)	121 (7.9)	0,001
Ventilación mecánica	46 (75.4)	977 (63.6)	0,076
Administración de antibióticos	45 (80.4)	998 (70.2)	0,134
Administración glucopéptido	9 (14.8)	185 (12)	0,540
Número de luces			0,340
Una luz	2 (3.3)	18 (1.2)	
Dos luces	19 (31.1)	507 (33)	
Tres luces	40 (65.6)	1012 (65.8)	
Material de poliuretano	58 (95.1)	1501 (97.7)	0,999
Antiséptico			0,199
Clorhexidina	3 (4.9)	161 (10.5)	
Povidona-iodada	58 (95.1)	1376 (89.5)	
Uso de llave de 3 vías	61 (100)	1475 (96)	0,169
Medición de PVC	28 (45.9)	910 (55.6)	0,046
Infección concomitante	28 (45.9)	696 (45.3)	0,999
Uso del Catéter para			
NPT	18 (29.5)	304 (19.8)	0,073
Propofol	20 (32.8)	386 (25.1)	0,179
Hemoderivados	13 (21.3)	285 (18.5)	0,615
Antimicrobianos	50 (82)	1135 (73.8)	0,180

BRC: bacteriemia relacionada con catéter CR-BSI UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; PVC: Presión venosa central; NPT: nutrición parenteral total

* Esta información no está disponible en 69 casos.

En el análisis de regresión logística múltiple se identificó la duración de la cateterización [OR 1.029 (IC 95%, 1.005-1.053; p=0.017)], la traqueostomía [OR 2.3 (IC 95% 1.17-4.54; p=0.016)] y el

recambio sobre guía [OR 4.15 (95% CI 2.02-8.5; $p < 0.0001$)] como factores de riesgo independientes para el desarrollo de BRC en los CVC excluyendo los catéteres venosos de inserción periférica.

5.4.- Presentación clínica y desarrollo de BRC

Sesenta y seis pacientes desarrollaron bacteriemia relacionada con catéter en la UCI. La mediana de tiempo desde el ingreso en UCI hasta el desarrollo de bacteriemia fue de 14 días (+/- 12,78). La media de tiempo desde la inserción del catéter al desarrollo de BRC fue de 10 días (+/-7,8). La clínica de presentación de la BRC fue la que se demuestra en el siguiente gráfico (Fig. 6). Dieciocho pacientes fallecieron en la UCI (27.3%) siendo la mortalidad cruda intrahospitalaria del 33.3% (22 fallecimientos).

Fig.6.- Clínica de presentación de las bacteriemias relacionadas con catéter.

El análisis univariante de los factores asociados con la mortalidad en los 66 pacientes con BRC se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Análisis univariante de los factores asociados con la mortalidad cruda hospitalaria en los pacientes con BRC.

Variable	Supervivientes (n=44) n (%)	No Supervivientes (n=22) n (%)	p
Edad, media (DS)	53,1(17,6)	65,1 (13,3)	0,008
APACHE II, media (DS)	11,7 (6)	16,2 (4,9)	0,006
Género(masculino)	34 (77,3)	16 (72,2)	0,764
Diabetes mellitus	6 (13,6)	7 (31,8)	0,105
Cirrosis	5 (11,4)	1 (4,5)	0,655
EPOC	3 (6,8)	2 (9,1)	0,999
IRC	1 (2,3)	0 (0)	0,999
ICC	7 (15,9)	2 (9,1)	0,706
Inmunosupresión	0 (0)	2 (9,1)	0,108
Cáncer	6 (10,6)	1 (4,5)	0,409
SOFA (día de la BRC) media (DS)	5,94 (5,1)	5,4 (3,96)	0,662
Terapia antibiótica adecuada	22 (50)	10 (45,5)	0,797
Retirada precoz	35 (79,5)	13 (59,1)	0,089

DS: desviación estándar, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IRC: insuficiencia renal crónica, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva BRC: bacteriemia relacionada con catéter

El APACHE II fue similar ($p=0.8$) en los pacientes con retirada precoz (13.4 ± 6.5) y tardía (13.1 ± 4.7). La puntuación del SOFA el día del diagnóstico tiende a ser mayor ($p=0.09$) en los pacientes con retirada precoz del catéter (6.2 ± 4.6) que en los pacientes en los que

el catéter fue retirado después de 24 horas (4 ± 2.9). La mediana de retraso en la retirada del catéter en los pacientes en los que no fue retirado en las primeras 24 horas fue de 3 días (IR 2 a 4 días).

Analizando los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus* coagulasa negativo, la mortalidad fue similar ($p=1.00$) en los pacientes con retirada precoz (6/21; 28.6%) o tardía (3/9; 33.3%). Sin embargo, en los pacientes con bacteriemias por el resto de gérmenes la mortalidad de la BRC fue significativamente mayor ($p=0.046$) en los pacientes con retirada tardía (6/9; 66.6%) que en aquellos en los que el catéter responsable se reemplazó en las primeras 24 horas (7/27; 25.9%).

Por otra parte, en los pacientes con shock séptico, la mortalidad fue significativamente mayor ($p=0.032$) en los pacientes con retirada tardía (6/6; 100%) que en los pacientes en los que el catéter fue cambiado en las primeras 24 horas (7/15; 46.7%). Sin embargo, la mortalidad no fue estadísticamente diferente en los pacientes sin shock séptico (18.2% vs 25%; $p=0.45$).

En el análisis multivariante, la retirada precoz del catéter fue un factor protector [OR 0.22 (IC 95% 0.1-0.86; $p=0.03$)] y el APACHE II en el momento de la admisión en UCI fue un determinante

independiente de la mortalidad intrahospitalaria [OR 1.17 (IC 95% 1.03-1.33; $p=0.01$)].

Excluyendo del análisis los 4 pacientes sin criterios de sepsis, la mortalidad fue significativamente más baja en los pacientes con retirada precoz del catéter comparada con aquellos pacientes en los que el catéter fue retirado después de las primeras 24 horas (26.1% vs 56.3%; $p=0.036$) y el análisis multivariante no cambia, confirmando que el APACHE II y la retirada precoz del catéter son factores independientemente asociados con la mortalidad intrahospitalaria.



Discusión

6.- DISCUSIÓN

El presente estudio multicéntrico incluye una amplia cohorte de pacientes críticos y en él se han determinado los factores de riesgo asociados al desarrollo de BRC así como un análisis de los factores pronósticos de la BRC. De acuerdo con nuestros resultados, los catéteres venosos centrales de inserción periférica son un acceso venoso que se asocia a una menor incidencia de BRC. El recambio sobre guía de los catéteres venosos debe abandonarse porque esta estrategia de recambio contribuye de forma importante al desarrollo de BRC. Además, nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de la retirada precoz de catéter como una medida para mejorar el pronóstico de los pacientes críticos con bacteriemia por catéter.

Las tasas de BRC en nuestro estudio son similares a las reportadas por el ENVIN cada año, así como en otros estudios realizados en Unidades de Cuidados Intensivos, situándose en torno a 4 BRC por 1000 días de catéteres (3,15 por 1000 días de catéter).

El uso de catéteres venosos centrales de inserción periférica ha ganado aceptación como método de acceso venoso en los pacientes críticos. Por lo tanto, la exclusión de estos catéteres puede

causar pérdida de información importante en relación con los factores de riesgo de las BRC en la práctica clínica. El hecho de que los CVCIP estén asociados a un riesgo más bajo de desarrollar BRC que los convencionales es una cuestión de debate⁸⁹. Nuestra incidencia de BRC en CVCIP es de 1,07 episodios por 1000 días de catéter, que se encuentra en el rango más bajo de la incidencia reportada por Maki et al. que analizó 625 CVCIP en pacientes hospitalizados. Dos recientes estudios, en pacientes críticos, concluyeron que la tasa de BRC fue similar en los dos tipos de catéteres^{90,91}.

En el primero, llevado a cabo en una UCI española de 24 camas de enfermos críticos médicos, fueron estudiados de forma prospectiva 988 pacientes, de los cuales fueron analizados 1608 catéteres. El objetivo principal era conocer la incidencia tanto de bacteriemia asociada a catéteres como de infección local asociada a catéter, siendo la tasa de BRC de los CVCIP de 0,4 por 1000 días de catéteres. La decisión de cambiar el catéter se basó en la sospecha de infección, pero además se cambiaban todos los catéteres cada 14 días de forma rutinaria, y la técnica de reemplazo era sobre guía si no existía sospecha de infección. En el segundo estudio, realizado en el Hospital de Wisconsin se analizaron 251 catéteres mediante un estudio de cohorte prospectivo utilizando los datos de ensayos randomizados previos. Las tasas de BRC en este estudio fueron de

2,1 por 1000 días de catéter (IC 95% 1,7 a 2,5). Sólo el 42% de los pacientes estudiados estaban ingresados en la UCI y la decisión de retirada del catéter no está justificada en un 40% de los catéteres estudiados, y en un 42% de ellos fue porque no se precisaba el catéter. Por todos estos datos, nuestros hallazgos no apoyan estas observaciones, y en las unidades de cuidados intensivos el uso de CVCIP está justificado, siempre que sea posible, dado que está asociado a una incidencia más baja de bacteriemia.

El uso de propofol está asociado a una alta incidencia de BRC en el análisis univariante. El propofol es un agente sedante disponible en una emulsión lipídica de triglicéridos de cadena larga que puede causar alteraciones en la aclaración de la bacteria atribuible a un vehículo lipídico⁹² y existen algunos casos en los que se ha asociado a una incidencia más alta de BRC⁹³.

Los antibióticos administrados por el catéter no disminuyen el riesgo de bacteriemia, como se demuestra en un ensayo que evaluó las complicaciones de la cateterización venosa de subclavia y femoral⁹⁴. Nuestros resultados no apoyan el uso profiláctico de los glucopéptidos durante la inserción del catéter⁹⁵, como se demuestra en un estudio en el que analizan todos los ensayos clínicos

randomizados que evalúan el uso profiláctico de glucopéptidos, y concluyen que no existe reducción de las bacteriemias por gram positivos, con una OR de 0,42 (IC 95% 0,13–1,31).

Numerosos estudios se han llevado a cabo para evaluar si la incidencia de BRC era menor dependiendo del lugar anatómico (subclavia, yugular o femoral), con resultados contradictorios^{944,96}. Las guías de la HICPAC⁸⁰ para la prevención de la infección de los CVC recomiendan el acceso de la vena subclavia como preferente para prevenir las infecciones relacionadas con catéter. Esta aseveración está basada en cuatro estudios, incluyendo el ensayo clínico randomizado de Merrer³¹, en el que compara la subclavia con la femoral y el estudio prospectivo de Goetz⁹⁷. El primer estudio encontró que la cateterización de la femoral estaba asociada con una tasa más alta de complicaciones infecciosas en femoral que en subclavia pero el número de BRC es similar en ambas localizaciones (RR 2,02; CI 95%: 0,19–22,1; p=0,6), y el segundo también encontró los mismos resultados (HR 4,2; p=0,08) aunque sin llegar a ser estadísticamente significativos. Otros estudios han tenido resultados similares, como el de Deshpande⁹⁸, estudio prospectivo, llevado a cabo en una UCI y en el que analizaron 831 catéteres; las tasas de BRC fueron 0,881 por 1,000 días de catéter en vena subclavia, 0 por 1000 días de catéter en vena yugular y 2,98 por 1000 días de catéter

en vena femoral, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de infección de los diferentes lugares ($p = 0,2635$).

En un estudio reciente de Gowardman⁹⁹, prospectivo en el que se analizaron 410 pacientes críticos para analizar las tasas de infección y de colonización entre los tres accesos venosos centrales no se encontraron tampoco, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las BRC entre los tres lugares, aunque sí existieron diferencias en cuanto a la colonización del acceso yugular (HR 3.64; IC 1.32–10.00; $p = 0.01$) y del femoral (HR 5.15; 95% IC 1.82–14.51; $p = 0.004$) comparado con el acceso en la vena subclavia (HR 1).

De forma similar, diversos estudios han evaluado el uso de clorhexidina como antiséptico en comparación con el uso de povidona iodada, mostrando un menor riesgo de desarrollar BRC con la utilización del primero^{100, 101}. En un ensayo clínico¹⁰², llevado a cabo en una unidad de cuidados intensivos española, en el que se aleatorizó a 631 pacientes a los que se le canalizó un CVC al tipo antiséptico usado para la desinfección de la piel inicial y su mantenimiento posterior, se objetivó que con las soluciones con

gluconato de clorhexidina, tanto la alcohólica como la acuosa, se obtiene menos incidencia de colonización del catéter (RR 0,5, IC 0,3–0,8; $p < 0,01$ y RR 0,6, IC 0,4–0,9; $p < 0,03$ respectivamente) que las soluciones con povidona iodada al 10%, no encontrando sin embargo diferencias estadísticamente significativas al comparar las tasas de bacteriemias por catéter entre los tres grupos.

Timsit¹⁰³, en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 7 UCIs de Francia, sí encontró diferencias estadísticamente significativas, al comparar las BRC de los catéteres en los que se utilizaba una esponja impregnada con clorhexidina, respecto a los que no se usaba (0.40 por 1000 días de catéter vs 1.3 por 1000 días de catéter; HR 0.24 [IC, 0.09-0.65], $p 0,005$). Analizaron también si existían diferencias en cuanto a cambiar los apósitos cada 3 o cada 7 días, concluyendo que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En nuestro estudio, diseñado con anterioridad, no se empleó en ningún caso esta esponja impregnada con clorhexidina

En la presente investigación, encontramos una incidencia más baja de BRC con el uso de clorhexidina, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas para explicar este hecho.

Existe una tendencia y puede explicarse por el tamaño muestral pero por ello concordamos con otros autores que hay que usar clorhexidina para desinfectar la piel.

De acuerdo con datos previos^{104, 105, 106}, identificamos en nuestro análisis la duración de la cateterización como un determinante independiente para el desarrollo de BRC. Incluso algo más importante, que el recambio del catéter sobre guía está asociado con mayor riesgo de BRC si lo comparamos con un recambio por nueva punción en un lugar diferente. En una revisión sistemática de 12 ensayos aleatorizados, el recambio sobre guía de un CVC estaba asociado con mayor riesgo de infección relacionada con el catéter, incluyendo las BRC¹⁰⁷. Este factor de riesgo también ha sido demostrado en los pacientes pediátricos^{108, 109}, aunque existen estudios que no demuestran esta asociación^{110, 111}.

En un estudio multicéntrico español¹⁰⁹, observacional y prospectivo, en 20 UCIs pediátricas, en el que se analizaron 1092 catéteres, la tasa de BRC fue de 6,4 por 1,000 días de catéter (IC 95% 5,0–8,0), siendo el recambio sobre guía un factor de riesgo de padecer BRC, con una HR 2,2; (IC 95% 1,07–4,54; p = 0,049). Sin embargo, en un estudio con pacientes críticos en una UCI de adultos

de Akron¹¹⁰, en el que se estudiaron 939 catéteres, de los cuales 534 se insertaron sobre guía, no se objetivó aumento del riesgo de infección respecto a los que se insertaron por nueva punción (2,2% vs 2,6% respectivamente).

Basándonos en nuestros resultados, las técnicas de recambio sobre guía se deben evitar incluso cuando no sospechemos una infección del catéter. Solo en situaciones muy excepcionales de no tener posibilidad de nuevo acceso o graves trastornos de coagulación se debe hacer el cambio sobre guía.

Ya en 1979, la traqueostomía fue identificada como variable asociada con la colonización del catéter cuando estaba situada en el acceso subclavio¹¹². A pesar de ello, esta variable no se ha tomado en cuenta en la mayoría de los estudios clínicos que evalúan el riesgo de desarrollar BRC en los pacientes críticos.

Lorente¹¹³, en un estudio observacional, prospectivo de 4 años en pacientes críticos, en el que se analizaron 1392 pacientes con catéter venoso central situados tanto en yugular como en subclavía y se analizó la incidencia de BRC en los pacientes traqueostomizados, se objetivó, que éstos tenían una incidencia más

alta de bacteriemia relacionada con catéter (11.25 vs. 1.43 por 1,000 días de catéter; con una OR 7.99; IC 4.38–infinito; $p < 0.001$), siendo además el acceso en la vena yugular el que se relaciona con más riesgo de padecer una BRC en los pacientes con traqueostomía (OR 4.23; IC 1.44–infinito; $p=0.0097$).

Nuestros resultados, así como los anteriores, se pueden explicar por la fácil contaminación del catéter en el caso de la vena subclavia o yugular en los pacientes traqueostomizados o por aumento de densidad de la flora de la piel en pacientes de larga estancia.

En cuanto al pronóstico de los pacientes con bacteriemia relacionada con catéter, hemos identificado dos factores independientemente asociados con la mortalidad hospitalaria. Las dos intervenciones más cruciales relacionadas con el manejo de las bacteriemias son determinar el cambio del catéter y el uso de terapia antimicrobiana empírica. La elección de los antibióticos se debe realizar según la sospecha clínica, las enfermedades subyacentes y la flora local. Sin embargo, en nuestro estudio, el recambio precoz del catéter tiene consecuencias importantes en cuanto al pronóstico. En un estudio reciente, de pacientes sin bacteriemia probada, fueron

aleatorizados a cuidados estándares o a estrategias de vigilancia siguiendo un protocolo clínico. La mortalidad intra-UCI fue similar en ambos casos, pero solo fueron incluidos en el estudio pacientes hemodinámicamente estables, excluyendo los pacientes en shock séptico, y el ensayo no estaba diseñado para detectar diferencias estadísticas en cuanto a mortalidad¹¹⁴.

Diversos estudios¹¹⁵ han mostrado que la retirada del catéter está asociada con el resultado en pacientes con bacteriemias causadas por *S aureus*, *Candida* spp o bacilos Gram-negativos, aunque el impacto del resultado del tiempo transcurrido entre la bacteriemia y la retirada del catéter no ha sido evaluado.

En un estudio reciente¹¹⁶, retrospectivo de cohorte, llevado a cabo en un hospital de Saint Louis, cuyo objetivo era determinar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad de la candidemia, se objetivó en el estudio multivariante como la no retirada del catéter venoso es un determinante independiente de la mortalidad tanto intrahospitalaria (OR 4.85, IC 2.54–9.29, $p < 0.015$) como en UCI (OR 6.21, IC 3.02–12.77, $p < 0.011$).

Obviamente, la retirada indiscriminada de un CVC puede ser una práctica innecesaria, pero el clínico debe conocer el impacto en

la supervivencia de la retirada tardía del catéter. Por lo tanto los métodos microbiológicos para el diagnóstico de las BRC sin retirada del catéter no deben ser recomendados de rutina en los pacientes críticos.



Conclusiones

7.- CONCLUSIONES

1.- En el presente estudio multicéntrico la densidad de incidencia de la BRC es similar a lo comunicado en series realizadas en pacientes críticos y se sitúa en 3,73 episodios por 1000 días de catéteres en los CVC convencionales y en 1,07 por 1000 días de catéter ([IC] 95%, 0,13 a 2,01) en los CVCIP.

2.- Tras ajustar los variables de confusión los CVCIP se asocian a una menor tasa de BRC por lo que se puede afirmar que siempre que sea posible su uso por las necesidades del paciente debemos utilizar este tipo de catéter pues se asocian significativamente a una menor tasa de BRC.

3.- La duración de la cateterización es una variable de peso para el desarrollo de BRC. Por ello, diariamente debemos evaluar la necesidad de cada uno de los catéteres insertados y si es posible su retirada.

4.- El recambio sobre guía, a pesar de llevarse a cabo en caso de no sospecha de infección, es un factor de riesgo para

desarrollo de BRC por lo que no debe recomendarse su uso y puede quedar reservado solo para situaciones excepcionales tales como imposibilidad de nuevo acceso o coagulopatía grave.

5. Debemos de extremar las medidas de asepsia en la implantación y en el mantenimiento de los catéteres en los pacientes traqueostomizados pues este hecho se asocia significativamente a una mayor incidencia de BRC

6.- Nuestros resultados no muestran que ninguno de los tres accesos venosos centrales (subclavia, yugular o femoral) se asocia significativamente a una mayor tasas de BRC. Por ello, debemos decidir de forma individualizada en acceso más conveniente en cada paciente.

7.- La retirada precoz del catéter es una medida de indudable beneficio para los pacientes pues es un factor que reduce la mortalidad, especialmente cuando la bacteriemia está causada por patógenos distintos a *Staphylococcus* coagulasa negativo o se presenta como shock séptico.



Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Pearson ML. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control*. 1996;24(4):262-77.
- ² Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:1-8.
- ³ Rello J, Ricart M. Nosocomial bacteriemia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. *Intensive Care Med* 1994;20:90-98.
- ⁴ 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;32:1249-1272.
- ⁵ Nasia Safdar, MD; Dennis G. Maki, MD. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with

short-term, noncuffed central venous catheters. Crit Care Med 2002;30:2632-2635.

⁶ Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:1-8.

⁷ Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1992;29 Suppl A:19-24.

⁸ Legras A, Malvy D, Quinoiux AI, et al. Nosocomial infections: Prospective survey of incidence in five French intensive care units. Intensive Care Med 1998; 24: 1040-1046.

⁹ Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infections. Ann Intern Med 2000; 132: 641-648.

¹⁰ National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. Am J Infect Control 2001; 29:404-421.

¹¹ <http://www.mpsp.org/mpsp/epine/>

¹² Vaque J., Rosselló J. Evaluación de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1999. MADRID: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 2001.

¹³ Alvarez F. El estudio ENVIN-UCI. En Alvarez F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, de la Cal MA, Cerdá E Eds. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informe de la evolución de la incidencia y características de las infecciones nosocomiales adquiridas en medicina intensiva (1994-2001). Jaypo editores. Madrid 2002;7-18.

¹⁴ Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti I, Berrmejo B, Cerdá E et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. Med intensiva 2003;27:13-23.

¹⁵ Leon MA, Leon C, Mateu A, Olaechea P, Insausti JM, Martinez A y el grupo para el estudio de las infecciones relacionadas con cateteres intravasculares en UCI. Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en el paciente crítico. Estudio Multicentrico Español. Medicina Intensiva, 1993;17:531-544.

¹⁶ 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;21:95-96.

¹⁷ Yeung CY, Lee HC, Huang FY, et al. Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:135–142.

¹⁸ Griffiths VR, Philpot P. Peripherally inserted central catheters (PICCs): do they have a role in the care of the critically ill patient? *Intensive Crit Care Nurs* 2002;18:37–47.

¹⁹ Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004;30:62-67.

²⁰ Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter related infection. *N Eng J Med* 1977;296:1305-1309.

²¹ Snyderman DR, Pober BR, Murray SA. Predictive value of surveillance skin cultures in total parenteral nutrition related infection. *Lancet* 1982;2:1385-1388.

²² 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: 357-360.

²³ 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;168:400-407.

²⁴ 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(7):1784-1790.

²⁵ Trautner BW, Daraucic RO. Catheter-associated infections. *Arch Inter Med* 2004; 164:842-850.

²⁶ Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, Galicier C, Veron M, Boisivon A, Bouvier AM, et al.: Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter culture in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-2525.

²⁷ Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136 (11): 792-801.

²⁸ Mimos O, Villeminey S, Ragot S et Al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med* 2007; 167(19):2066-2072.

²⁹ Balamongkhon B, Thamlikitkul V. Implementation of chlorhexidine gluconate for central venous catheter site care at Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Am J Infect Control* 2007; 35(9): 585-588.

³⁰ Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection

associated with central venous and arterial catheters. *Lancet*. 1991;10:339-343.

³¹ Merrer J, DeJonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700-707.

³² Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muder RR. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:842-845.

³³ Lorente L, Henry C, Martin MM, Jiménez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 2005;9(6):R631-635.

³⁴ Karadağ A, Görgülü S. Effect of two different short peripheral catheter materials on phlebitis development. *J Intraven Nurs*. 2000;23(3):158-166.

³⁵ Lewis WJ, Sherertz RJ. Microbial interactions with catheter material. *Nutrition* 1997;13(4):5S-9S.

³⁶ Farkas JC, Liu N, Bleriot JP, Chevret S, Goldstein FW, Carlet J. Single- versus triplelumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically ill population. *Am J Med.* 1992;93(3):277-282.

³⁷ Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Triple- vs single-lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. *Arch Intern Med.* 1989;149(5):1139-1143.

³⁸ Templeton, A., Schlegel, M., Fleisch, F., Rettenmund, G., Schöbi, B., Henz, S., Eich G. Multilumen Central Venous Catheters Increase Risk for Catheter-Related Bloodstream Infection: Prospective Surveillance Study. *Infection* 2008; 36: 322–327.

³⁹ Maki DG. Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15:227-230.

⁴⁰ Santarpia I, Pasanisi F, Alfonsi L, et al. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report

after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002; 21: 207-211.

⁴¹ Sierra R, Ramirez A. Bloodstream infections in patients with total parenteral nutrition. En: *Infectious Disease in Critical Care*. J Rello, M Kollef, E Diaz, A Rodriguez (ed). Springer. Berlin. 2007. 303-312.

⁴² Moro ML, Vigano EF, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter related infections in surgical and intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:508-509.

⁴³ Mckinley S, Mckenzie A, Finfer S, Ward R, Penfold J. Incidence and predictors of central venous catheter related infection in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:164-169.

⁴⁴ Howell PB, Walter PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer* 1995;1367-1375.

⁴⁵ Leonard A. Mermel, Barry M. Farr, Robert J. Sherertz, et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:1249-1272.

⁴⁶ Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter related infection. *N Engl J Med* 1977;296:1305-1309.

⁴⁷ Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980;141:781-786.

⁴⁸ 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;147:873-877.

⁴⁹ Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis. A prospective study using quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985;21:357-360.

⁵⁰ Bouza, E., Alvarado, N., et al. A Prospective, Randomized, and Comparative Study of 3 Different Methods for the Diagnosis of Intravascular Catheter Colonization. *CID* 2005;40:1096-1100.

⁵¹ Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau KF, Chu KW, Kwan AKB, Wong KK. Predictive value of surveillance skin and hub cultures in central venous catheter sepsis. *J Hosp Infect* 1988;12:191-198.

⁵² Cercenado E, Ena J, Rodriguez Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter related infections. *Arch Intern Med* 1990;150:1417-1470.

⁵³ Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. Usefulness of quantitative blood culture for diagnosis of catheter related sepsis. *Eur J Clin Microbiol* 1992;11:403-407.

⁵⁴ Sadfar N, Fine JP, Maki DC. Meta-analysis: Methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142:451-466.

⁵⁵ Blot F, Nitenberg G, et al. 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

⁵⁶ Rijnder BJ, Verwaest C, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:1399-1403.

⁵⁷ Widmer AF, Nettleman M, Flint K, Wenzel RP. The clinical impact of culturing central venous catheters. A prospective study. *Arch Intern Med* 1992;152:1299-1302.

⁵⁸ Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-2751.

⁵⁹ Lorente L, Jiménez A., et al. The micro-organism responsible for central venous catheter related bloodstream infection depends on catheter site. *Intensive Care Med* 2006;32:1449–1450.

⁶⁰ Ariza J, Leon C, Rodriguez Noriega A, Fernandez-Mondejar E. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter. *Med Intensiva* 2003;27:615-620.

⁶¹ Vance G. Fowler, Jr., M.D., M.H.S., Helen W. Boucher, M.D., G., et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-665.

⁶² Hee-Chang Jang, Sung-Han Kim, et al. Salvage Treatment for Persistent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Efficacy of Linezolid With or Without Carbapenem. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:395–401.

⁶³ Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The Attributable Cost, Length Of Hospital Stay, And Mortality Of Central Line Associated Blood Stream Infection In Intensive Care Units In Argentina. A Prospective, Case Control Matched Analysis. *Am J Infect Control*. 2003 Dec;31(8):475-480.

⁶⁴ Blot SI, Depuydt P, Annemans L, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1591-1598.

⁶⁵ Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:31-35.

⁶⁶ Arnow PM, Quimosing EM, Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 778-784.

⁶⁷ Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Jama* 1994; 271:1598-1601.

⁶⁸ Fraenkel DJ, Rickard C, Lipman J. Can we achieve consensus on central venous catheter-related infections? *Anaesth Intensive Care* 2000;28:475-490.

⁶⁹ Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Annals of Internal Medicine* 2000;132:391-402.

⁷⁰ 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;160:976-981.

⁷¹ Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1027-1030.

⁷² Orsi GB, Di Stefano L, Noah N. Hospital-acquired, laboratory confirmed bloodstream infection: increased hospital stay and direct costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:190-197.

⁷³ Renaud B, Brun-Buisson C: Outcomes of primary and catheter-related bacteremia: A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1584–1590.

⁷⁴ Warren DK., Wasim W. et al. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006;34(8):2084-2089.

⁷⁵ Valles J, León C, Álvarez-Lerma F, for the Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:387-395.

⁷⁶ Arbo M. & Snyderman D. Influence of blood culture results on the antibiotic choice in the treatment of bacteremia. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:2641-2645.

⁷⁷ Elting L.S., Rubenstein E.B., Rolston K.V.I. & Bodey G.P. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:247-259.

⁷⁸ Leibovici L., Drucker M., Konigsberger H., Samra Z., Harrari S., Ashkenazi S. & Pitlik S.D. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1997;29:71-75.

⁷⁹ Vidal F., Mensa J., Almela M., Martinez J., Marco F., Casals C., Gatell J., Soriano E. & Jimenez de Anta M. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. *Archives of Internal Medicine* 1996;156:2121-2126.

⁸⁰ Naomi P. O'Grady, Mary Alexander, E. et al. Guideline for the prevention of intravascular catheter-related Infections. CID 2002;35:1281-1307.

⁸¹ Moro ML, Vigano EF, Cozzi Lepri A. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:253-264.

⁸² Charalambous C, Swodoba SM, Dick J, et al. Risk factors and clinical impact of central line infections in the surgical intensive care unit. Arch Surg. 1998;133:1241-1246.

⁸³ Raad I, Hanna H, Maki DG. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. Lancet Infect Dis 2007;7:645-657.

⁸⁴ Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter P. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. Intensive Care Med 1993;19: 265-272.

⁸⁵ Langgartner J, Linde HJ, Lehn N, et al. Combined skin disinfection with chlorhexidine/propanol and aqueous povidone-iodine reduces bacterial colonisation of central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004;30: 1081-1088.

⁸⁶ Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22: 707-710.

⁸⁷ Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-1655.

⁸⁸ Rothman KJ, Greenland S (1998). *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;

⁸⁹ Maki DG, Kluger DM, Cmich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1159-1171.

⁹⁰ Lorente L, Villegas J, Martín MM, et al. Catéter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004;30:1681-1684.

⁹¹ Sadfar N, Maki DG, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest* 2005;128:489-495.

⁹² Kelbel I, Koch T, Weber A, et al. Alterations of bacterial clearance induced by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:71-76.

⁹³ Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, Burwen DR, Welbel SF, Pegues DA, Stroud L, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):147-154.

⁹⁴ Merret J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700-707.

⁹⁵ Van de Wetering MD, van Woensel JB, Kremer LC, Caron HN. Prophylactic antibiotics for preventing early Gram-positive central

venous catheter infections in oncology patients, a Cochrane systematic review. *Cancer Treat Rev* 2005;31:186-196.

⁹⁶ Durbec O, Vivand X, Potie F, et al. A prospective evaluation of the use of femoral venous catheters in critically ill adults. *Crit Care Med* 1997;25:1986-1989.

⁹⁷ Goetz AM, Wagener MM, Milller JM, Muder RR. Risk of infection due to central venous catheter: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:842-845.

⁹⁸ Deshpande KS, Harem C, Ulrich HL, Currie BP, et al. The incidence of infection complications of central venous catheter at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med* 2005;33:13-20.

⁹⁹ Gowardman, J., Robertson, I., Parkes, S., Rickard, CM. Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. *Intensive Care Med* 2008;34:1038–1045.

¹⁰⁰ Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection

associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338:339-343.

¹⁰¹ Mimos O, Pieroni L, Lawrence C, et al. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1996;24:1818-1823.

¹⁰² Vallés, J, Fernández, I, Alcaraz, D. Prospective Randomized Trial of 3 Antiseptic Solutions for Prevention of Catheter Colonization in an Intensive Care Unit for Adult Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:847–853.

¹⁰³ Timsit, JF, Schwebel, C, Bouadma, L, Geffroy, A, et al. Chlorhexidine-Impregnated Sponges and Less Frequent Dressing Changes for Prevention of Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2009;12:1231-1241.

¹⁰⁴ Hammarskjölf F, Wallén G, Malmvald BE. Central venous catheter infections at a county hospital in Sweden: a prospective analysis of colonization, incidence of infection and risk factors. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50:451-460.

¹⁰⁵ Van der Kooi TI, de Boer AS, Manniën J, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med.*, 2007; 33:271-278.

¹⁰⁶ Yilman G, Koksall J, Aydin K, et al. Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization. *JPEN* 2007;31: 284-287.

¹⁰⁷ Cook D, Randolph A, Kemerman P, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25:1417-1424.

¹⁰⁸ Almuneef MA, Menish ZA, Balkhy HH, et al. Rate, risk factors and outcomes of catheter-related bloodstream infection in a paediatric intensive care unit in Saudi Arabia. *J Hosp Infect* 2006;62:207-213.

¹⁰⁹ Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado-Dominguez MA, et al. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:466-476.

¹¹⁰ Hagly MT, Martin B, Gast P, Traeger SM. Infectious and mechanical complications of central venous catheters placed by percutaneous venipuncture and over guidewires. Crit Care Med 1992;20:1426-1430.

¹¹¹ O'Mara MS, Reed NL, Palmieri TL, Greenhalgh DG. Central venous catheter infections in burn patients with scheduled catheter exchange and replacement. J Surg Res 2007;142:341-350.

¹¹² Michel L, McMilian JC, Bachy JL. Tracheostomy and indwelling central venous line: a hazardous combination? Intensive Care Med 1979;5:83-86.

¹¹³ Lorente, L., Jiménez, A., Martín, M. M., Castedo, J., et al. Influence of tracheostomy on the incidence of central venous catheter-related bacteremia. Clin Infect Dis. 2008;47(9):1171-1175.

¹¹⁴ Rjinders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, et al. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. Intensive Care Med 2004;30: 1073-1080.

¹¹⁵ Raad I, Hanna H, Maki DG. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7:645–657.

¹¹⁶ Andrew J. Labelle, MD; Scott T. Micek, PharmD; Nareg Roubinian, MD; Marin H. Kollef, MD. Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008;36:2967-2972.

