



TEMA 12-2012: SEPTICEMIA ASOCIADA A CATÉTER VENOSO CENTRAL.



Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 11/11/2012
Aceptado: 30/12/2012

Manuel Ramírez Cardoce¹

¹ Médico Residente de Medicina Interna. Programa de Posgrado en Especialidades Médicas, Universidad de Costa Rica y Centro de Desarrollo Estratégica e Información en Salud y Seguridad Social. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social. Correspondencia: correo electrónico menracar@gmail.com

RESUMEN

En la actualidad, el uso de catéteres venosos centrales (CVC) es frecuente en los hospitales nacionales, debido a que facilitan el manejo de pacientes críticamente enfermos, así como el suministro de medicamentos irritantes como quimioterapéuticos, nutrición parenteral y algunos antibióticos y soluciones específicas; además de su uso para procedimientos como plasmáferesis y hemofiltración. Su importancia como foco de entrada para infecciones es clave, dado su acceso al sistema venoso profundo. La presente es una revisión sobre los tipos de CVC, las principales fuentes de infección y sitio de la misma, así como los factores de riesgo para adquirir septicemia asociada al uso de CVC. Además se describe las indicaciones para cambio de los catéteres y la flora bacteriana más frecuente como causante de infecciones.

PALABRAS CLAVE

Septicemia. Catéter Venoso Central. Colonización. Hemocultivos. Microbiología.

ABSTRACT

The use of central venous catheters (CVC) is very common in national hospitals, because they improve the care of critically ill patients as well as the administration of irritant drugs like chemotherapy, parenteral nutrition and some antibiotics and specific parenteral solutions. They are also used to perform medical procedures as plasmaferesis and hemofiltration. Because of its location in the deep venous system, they are very important sites of ingress for pathogens. This review describes the main types of CVC, the sources and sites of infection and the risk factors linked to CVC-associated septicemia. It also describes the recommendations for CVC substitution and the most frequent bacterial flora found as cause of infection.

KEY WORDS

Septicemia. Central Venous Catheter. Colonization. Hemoculture. Microbiology.



DISCUSIÓN

El uso de CVC es alto en el tratamiento hospitalario de los pacientes críticamente enfermos, por cuanto facilitan el manejo de las infusiones intravenosas, de la terapia de soporte nutricional, el monitoreo hemodinámico, la plasmaféresis y aféresis y la hemodiálisis^(1,2).

Desafortunadamente, más del 15% de los pacientes con un CVC presenta alguna complicación relacionada⁽¹⁻⁶⁾ (mecánica en 5-19% de los casos^(3-5,7); infecciosa en el 5-26%^(3,4,6,8) y trombótica en el 2-26%⁽³⁻⁴⁾), lo cual propicia un incremento de la morbilidad^(3,9-13). Dentro de las complicaciones infecciosas está la septicemia, la cual pueden ser primaria (y que representa el 64% de las septicemias nosocomiales) o secundaria (relacionada con procesos infecciosos en otras regiones anatómicas, como por ejemplo tracto urinario, vías respiratorias inferiores, heridas quirúrgicas o piel)⁽¹⁴⁾.

Tradicionalmente, las septicemias primarias se han clasificado como adquiridas en la comunidad (36%) o nosocomiales (64%), sin embargo, un grupo de Duke ha propuesto agregar a esta clasificación la categoría de septicemia relacionada a los cuidados de la salud (en pacientes institucionalizados, con cuidado y tratamiento domiciliar, con terapias intravasculares domiciliarias u hospitalarias ambulatorias y con hospitalización previa en los últimos 90 días)⁽¹⁵⁾.

De las septicemias nosocomiales, el 90% corresponde a una CR-BSI (por sus siglas en inglés *Catheter Related BloodStream Infection*), con una tasa de mortalidad reportada del 20% y un aumento de los costos por hospitalización y tratamiento de hasta \$12.000 más^(16,17).

La septicemia primaria puede clasificarse como⁽¹⁸⁾:

- a. Septicemia confirmada por laboratorio y
- b. Sepsis clínica (según la definición del CDC para las infecciones nosocomiales).

Una septicemia confirmada por laboratorio debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. Aislamiento microbiológico de un hemocultivo, sin evidencia de origen en otro foco infeccioso.
2. En caso de aislamiento de microorganismos considerados colonizantes o contaminantes (por ejemplo, *Staphylococcus* coagulasa-negativos, *Difteroides*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium spp.* y *Mycrococcus spp.*) debe haber sintomatología y además uno de los siguientes criterios:
 - a. Aislamiento en dos muestras sanguíneas tomadas separadamente, o
 - b. Aislamiento en una muestra sanguínea en un paciente con un dispositivo intravascular.
3. Prueba sanguínea antigénica positiva y sin evidencia de origen en otro foco infeccioso.

Las manifestaciones clínicas de una CR-BSI generalmente son indistinguibles de aquellas originadas por una septicemia secundaria. La mayoría de los pacientes presenta fiebre y escalofríos, hipotensión, taquipnea, alteraciones del estado mental y síntomas gastrointestinales inespecíficos (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea).

Tipos de Catéter Venoso Central

Los CVC pueden colocarse de forma percutánea o quirúrgica.

Aquellos de inserción percutánea son los más utilizados, generalmente en las venas subclavias, yugulares o femorales, aunque los catéteres centrales de inserción periférica (PICCS) también son usados con frecuencia.

Dentro de los catéteres percutáneos no tunelados se encuentran:

- a. CVC (*lumen* único, doble o triple)
- b. Pulmonar arterial central (Swan-Ganz)
- c. PICC

Los CVC de inserción quirúrgica son de dos tipos: tunelados o implantables. Los CVC tunelados presentan tasas de infección menores que los CVC no tunelados. Los implantables cuentan con una porción tunelada y un puerto o reservorio de infusión subcutánea y generalmente se utilizan en pacientes onco-hematológicos y presentan menores tasas de infección y de extravasación de los agentes quimioterapéuticos.



Adquisición de infecciones asociadas a catéter

En los Estados Unidos de América (EE.UU), la incidencia de CR-BSI es de 50.000 a 120.000 casos/año, con tasas variables en relación al tamaño hospitalario, a la sección o ala hospitalaria y al tipo de dispositivo colocado^(19,20).

1. Intrahospitalarias:

El estudio SCOPE (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance*) evaluó 24.179 septicemias nosocomiales de 49 hospitales estadounidenses desde 1995 hasta 2002 y encontró los siguientes hallazgos⁽¹⁴⁾.

- Incidencia de 60 casos por cada 100.000 ingresos hospitalarios.
- El 51% de los casos ocurrió en unidades de cuidado intensivo.
- El uso de dispositivos intravasculares es el factor predisponente más frecuente. Se evidenció la presencia de un CVC en el 72% de los casos, de un catéter venoso periférico en el 35% de los casos y de un catéter arterial en el 16% de los casos. Se evidenció la presencia de una sonda o catéter vesical en el 46% de los casos.

2. Extrahospitalarias:

Tres estudios realizados en el ámbito del cuidado y tratamiento ambulatorio domiciliario, han identificado un incremento del riesgo de septicemia con el uso de los dispositivos intravasculares de primera generación y bajo ciertas circunstancias, incluyendo la administración de nutrición parenteral total (NPT), un bajo nivel educativo, edad joven, presencia de un CVC con múltiples puertos, presencia de un CVC tunelado, baño en ducha vs baño en tina y menor frecuencia de cambio del capuchón⁽²¹⁻²³⁾. A su vez, en un estudio de cohorte de 872 pacientes que recibían terapias de infusión domiciliarias, se encontró los siguientes factores de riesgo independientes: trasplante de médula ósea reciente, septicemia previa, administración de NPT y uso de CVC con múltiples puertos⁽²⁴⁾.

Fuentes de infección

Se ha descrito cuatro fuentes principales⁽¹⁶⁾:

- a. Colonización: la colonización por microorganismos (de la flora cutánea del paciente y de las manos de los trabajadores en salud) de las porciones intracutánea e intravascular del catéter, es la fuente más frecuente de CR-BSI⁽²⁵⁾.
- b. Contaminación intraluminal o del capuchón: es una fuente importante de CR-BSI en pacientes portadores de CVC colocados por más de dos semanas o de dispositivos de implantación quirúrgica^(15,26,27).
- c. Siembra de una septicemia secundaria: la siembra hematógena del dispositivo puede ocurrir durante septicemias secundarias, generalmente en pacientes críticamente enfermos y en aquellos con dispositivos de larga duración, en los cuales puede ser difícil distinguir entre un deterioro del foco de infección primario y una septicemia recurrente originada del CVC⁽⁹⁾.
- d. Contaminación de las soluciones en infusión: la administración de soluciones en infusión contaminadas puede resultar en septicemia, sin embargo es una fuente rara de infección y suele presentarse en agrupamiento de casos (brotes)⁽²⁸⁾.

Factores de riesgo

El riesgo de infección con el uso de CVC depende principalmente del tipo de dispositivo, del sitio de inserción y de la duración del mismo, aunque también influyen el material, el método de inserción, el propósito para su uso, el nivel de la técnica aséptica, el cuidado, el número de manipulaciones posteriores y factores específicos del huésped⁽²⁹⁾.

1. Dispositivo:

Los dispositivos de inserción percutánea se han asociado con tasas de CR-BSI entre 1 y 3%, variable dependiente del sitio, tipo y manejo del catéter⁽³⁰⁾.

En relación con los PICCS, se ha visto una menor tasa de infección en comparación con los catéteres de inserción central, sin embargo, la comparación resulta difícil pues generalmente, los pacientes portadores de estos dispositivos no suelen estar tan críticamente enfermos ni



encontrarse hospitalizados en unidades de cuidado intensivo⁽³¹⁾.

Los dispositivos tunelados de implantación quirúrgica se han asociado con tasas de infección significativamente menores: 0.1-0.2/1000 días-catéter⁽³²⁾.

Cuadro 1. Tasa de CR-BSI/1000 días-catéter, según tipo

Tipo	Tasa
Venoso periférico	0.5 (95% IC 0.2-0.7)
CVC no medicado, no tunelado	2.7 (95% IC 2.6-2.9)
CVC no medicado, tunelado	1.7 (95% IC 1.2-2.3)
Arterial periférico	1.7 (95% IC 1.2-2.3)
Pulmonar arterial central	3.7 (95% IC 1.2-2.3)
PICCS	1-1 (95% IC 0.9-1.3)

Fuente: modificado de (30)

2. Sitio de inserción:

Para los catéteres periféricos, el riesgo de infección es mayor en las extremidades inferiores que en las superiores y a su vez, mayor en el antebrazo y la muñeca que en la mano^(33,34). Para los CVC, el riesgo de infección es mayor en las venas femoral y yugular interna que en la vena subclavia^(4,35,36). En un estudio multicéntrico de 289 pacientes, aleatorizado y controlado, el grupo con CVC femoral presentó un incremento significativo de la tasa general de infección (20/1000 días-catéter vs 3.7/1000 días-catéter en el grupo con CVC subclavio), así como de la tasa de complicaciones trombóticas (4.5/1000 días-catéter vs 1.2/1000 días-catéter en el grupo con CVC subclavio)⁽⁴⁾.

3. Duración:

El riesgo de infección aumenta conforme se incrementa el tiempo de duración del catéter^(34,37,38)

El en caso de los catéteres venosos periféricos, en un estudio prospectivo de 1054 pacientes, la incidencia de flebitis excedía el 50% luego del

cuarto día, con una tasa de infección del 5.4% y sin reporte de casos de septicemias asociadas, por lo cual, se recomienda el retiro o el cambio del catéter al cuarto día (o antes si hubiese signos de flebitis o mal funcionamiento del mismo)^(33,34).

Por otra parte, no se ha logrado definir un tiempo en el cual se deba cambiar o retirar un catéter central de forma rutinaria (venoso o arterial), por la mayor complejidad del procedimiento y por el mayor riesgo de complicaciones mecánicas y trombóticas, por lo cual, se recomienda una evaluación clínica y del catéter al menos cada 48 horas^(33,39,40). En cuanto a los catéteres arteriales periféricos, dado el limitado número de sitios de acceso, tampoco se recomienda su cambio o su retiro de rutina⁽⁴¹⁾.

Cuadro 2. Riesgo de infección según días de duración de colocación del catéter.

Tipo	Duración
Venoso periférico	≥4 días
CVC	≥6 días
Pulmonar arterial central	≥4 días
Arterial periférico	≥6 días

Fuente: modificado de (34,37,38)

4. Material:

La relación entre el riesgo de infección y el material del catéter ha sido evaluado más ampliamente con los dispositivos periféricos, documentándose que aquellos elaborados de Teflon® o poliuretano, conllevan un menor riesgo de complicaciones e infecciones que aquellos hechos de cloruro de polivinil o polietileno^(34,42).

En relación con el uso de CVC, en aquellos impregnados con antibióticos o antisépticos se ha visto menores tasas de colonización y de infección^(6,8,43-47).

Un meta-análisis de 11 estudios evidenció disminución de la colonización (OR 0.44; 95% IC 0.36-0.54) y de CR-BSI (OR 0.56; 95% IC 0.37-0.84) con el uso de catéteres impregnados con clorhexidina/sulfadiacina de plata⁽⁶⁾.

Otro estudio multicéntrico de 736 pacientes, aleatorizado y comparativo entre catéteres



impregnados con clorhexidina/sulfadiacina de plata vs minociclina/rifampicina, evidenció tasas más bajas de colonización (21% vs 6% en CVC con <7 días de duración; 24% vs 11% en CVC con >7 días de duración) e infección (3.4% vs 0.3%) con el uso de estos últimos. Sin embargo, debe tenerse en consideración que estos resultados podrían deberse en parte a que los catéteres medicados con clorhexidina/sulfadiacina de plata solamente estaban impregnados en su superficie externa, mientras que los medicados con minociclina/rifampicina estaban impregnados en ambas superficies (externa e interna)⁽⁴⁶⁾. Pese a lo anteriormente expuesto, persiste preocupación en cuanto a la eficacia de estos caros dispositivos, que incluso podrían provocar reacciones anafilactoides y la aparición de microorganismos resistentes⁽⁴⁸⁾. Algunos recomiendan limitar su uso en aquellos centros que excedan la tasa de CR-BSI ($\geq 4.0/1000$ días-catéter) pese a un estricto apego a las medidas máximas de asepsia y antisepsia⁽⁴⁹⁾.

Cuadro 3. Recomendaciones para uso de CVC medicados

Tasa de CR-BSI $\geq 4.0/1000$ días-catéter	Colocación femoral o yugular interna
Hemodiálisis	Duración esperada ≥ 4 días
NPT	Inmunosupresión
Colocación de emergencia.	Colonización por MRSA
Heridas abiertas en la proximidad del sitio de inserción.	Colocación o cambio de catéter en un paciente con septicemia conocida

Fuente: modificado de (49)

Algunos CVC presentan componentes heparinizados, con la finalidad de reducir la incidencia de trombosis, lo cual según diversos estudios, podría a su vez disminuir la incidencia de infecciones⁽⁵⁰⁾.

5. Método de inserción, asepsia y cuidados:

Pese a la importancia de una adecuada técnica y una estricta adherencia a las medidas de asepsia y antisepsia, menos del 30% de centros de salud

terciarios académicos han adoptado las máximas precauciones de barrera (lavado de manos, guantes estériles, bata quirúrgica estéril, cubrebocas, gorro y campo estéril grande)⁽⁵¹⁾ cuyo uso conlleva una disminución de la tasa de CR-BSI de 3.3 a 2.4/1000 días-catéter⁽⁵²⁾.

En relación a la preparación del sitio de inserción, un meta-análisis de ocho estudios aleatorizados (que incluyó la colocación de 4143 CVC) comparó el uso de yodo-povidona al 10%, alcohol al 70% o clorhexidina al 2%, demostrándose una reducción significativa en la tasa de CR-BSI con el uso de clorhexidina (2.3 vs 2.6 vs 0.5/1000 días-catéter, respectivamente)⁽⁵³⁾.

En cuanto al cuidado posterior, se ha encontrado una mayor tasa de infecciones locales (RR 1.78; IC 95% 1.3-2.3) y sistémicas (RR 1.63; IC 95% 0.76-3.47) con el uso de adhesivo transparente vs gasa estéril⁽⁵⁴⁾. El cambio del apósito debe realizarse cada 2 días para gasa estéril y al menos cada 7 días para adhesivo transparente⁽³³⁾.

6. Retiro o cambio del catéter:

No se ha observado diferencia en la tasa de CR-BSI mediante cambio rutinario del CVC cada 7 días vs cambio cuando sea necesario y esté clínicamente indicado⁽⁵⁵⁾. El cambio de un CVC a través de la guía metálica no reduce el riesgo ni la tasa de CR-BSI, pues existe una fuerte correlación entre la colonización cutánea circundante al sitio de inserción del catéter y una subsecuente infección. Es más, en presencia de una infección del sitio de inserción, estos cambios a través de la guía podrían resultar en septicemia o embolización séptica.

En un estudio controlado en unidades de cuidados intensivos se estudió 4 posibles métodos de cambio: cada 7 días mediante inserción en un nuevo sitio (grupo 1), a través de la guía metálica (grupo 2), cuando clínicamente estuviese indicado mediante inserción en un nuevo sitio (grupo 3) o a través de la guía metálica (grupo 4). Así, la tasa de CR-BSI (por 1000 días-catéter) fue la siguiente: 3 en el grupo 1, 6 en el grupo 2, 2 en el grupo 3 y 3 en el grupo 4. Por tanto, se recomienda evaluación clínica periódica y cambio del CVC cuando esté clínicamente indicado, en lugar de realizar cambios rutinarios^(19,33,39).



Cuadro 4. Factores de riesgo para CR-BSI

Duración prolongada	Inserción de emergencia
Catéteres multilumen	Cateterización a repetición
Catéteres de cloruro de polivinil o polietileno	Menor destreza del operador
Inserción femoral y yugular interna	Mayor número de manipulaciones
Colocación en extremidades inferiores	Colonización cutánea y del capuchón
	Inmunosupresión

Fuente: modificado de (33)

Infecciones locales: Definiciones

Colonización: Crecimiento significativo de uno o más microorganismos en un cultivo cuantitativo (>1000 UFC/mL) o semicuantitativo (>15 UFC) de la punta del catéter, del segmento subcutáneo del catéter o del capuchón del catéter^(56,57).

Infección del sitio de inserción/salida:

- a. *Microbiológica:* exudado purulento en el sitio de inserción/salida del catéter con aislamiento microbiológico, acompañado o no de septicemia.
- b. *Clinica:* presencia de eritema, induración y/o dolor hasta 2 cm alrededor del sitio de inserción/salida del catéter, acompañada o no de síntomas y signos de infección (fiebre, exudado purulento y/o septicemia)⁽⁵⁷⁾.

Flebitis: Induración, eritema, calor y/o dolor a lo largo del trayecto de una vena cateterizada o recientemente cateterizada⁽⁵⁷⁾.

Infección del túnel: Dolor, eritema y/o induración en la región del trayecto subcutáneo del catéter, que se extiende más allá de 2 cm del sitio de salida, acompañada o no de septicemia⁽⁵⁷⁾.

Infección del reservorio: Contenido líquido infectado en el reservorio o puerto subcutáneo de un dispositivo intravascular de implantación quirúrgica, generalmente asociado a dolor, eritema y/o induración en la región anatómica sobre el mismo, con eventual ruptura y drenaje espontáneos o necrosis cutánea, acompañada o no de septicemia⁽⁵⁷⁾.

Infecciones sistémicas: Definiciones

CR-BSI: Septicemia en aquel paciente portador de un dispositivo intravascular con uno o más hemocultivos periféricos positivos, manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos y/o hipotensión) y sin evidencia clínica ni microbiológica de otra fuente de infección. Uno de los siguientes debe estar presente:⁽⁵⁷⁾

- a. Cultivo semicuantitativo (>15 UFC) o cuantitativo (>1000 UFC/mL) positivo, obtenido de un segmento del catéter, donde el mismo microorganismo es aislado de un hemocultivo periférico concomitante.
- b. Hemocultivos cuantitativos simultáneos con concentración diferencial (radio >3:1 UFC/mL transcatéter vs periférico).
- c. Hemocultivos cuantitativos simultáneos con tiempo diferencial de crecimiento >2 horas (transcatéter vs periférico).

Un meta-análisis realizado en el 2005⁽⁵⁸⁾ evaluó la sensibilidad y la especificidad de los métodos para detección de septicemias y CR-BSI. El tiempo diferencial de crecimiento muestra una sensibilidad del 85% (95% IC; 78-92%) y una especificidad del 91% (95% IC; 86-96%), siendo su principal limitación la confusión que ocurre al etiquetar erróneamente los frascos de cultivo. La concentración diferencial es el método más preciso para el diagnóstico de una CR-BSI, con una sensibilidad del 87% (95% IC; 83-91%) y una especificidad del 98% (95% IC; 97-99%), sin embargo, es una prueba menos rápida y más complicada y costosa.

El cultivo semicuantitativo o cuantitativo de un segmento del catéter muestra sensibilidades del 85% (semicuantitativo) y 83% (cuantitativo) y especificidades del 82% (semicuantitativo) y 87% (cuantitativo).

En ausencia de confirmación microbiológica, la defervescencia del proceso infeccioso luego del retiro del CVC puede considerarse evidencia indirecta de una CR-BSI⁽⁵⁷⁾.



Microbiología

En prevalencia, los principales microorganismos productores de CR-BSI asociados al uso de catéteres percutáneos no tunelados son^(57,59):

- a. *Staphylococcus* coagulasa-negativo
- b. *Staphylococcus aureus*
- c. *Candida* spp. y
- d. Bacilos entéricos Gram-negativos.

Los catéteres tunelados de implantación quirúrgica son^(57,59):

- a. *Staphylococcus* coagulasa-negativo,
- b. Bacilos entéricos Gram-negativos,
- c. *Staphylococcus aureus* y
- d. *Pseudomonas aeruginosa*.

El citado estudio SCOPE⁽¹⁴⁾ (24179 septicemias nosocomiales de 49 hospitales estadounidenses desde 1995 hasta 2002) mostró los resultados del cuadro 5.

Cuadro 5. Microbiología de las CR-BSI

Germen	Frecuencia
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	31%
<i>Staphylococcus aureus</i> .	20%
<i>Enterococcus</i> spp.	10%
<i>Candida</i> spp.	9%
<i>Escherichia coli</i> .	6%
<i>Klebsiella</i> spp.	5%
<i>Pseudomonas</i> spp.	4%
<i>Enterobacter</i> spp.	4%
<i>Serratia</i> spp.	2%
<i>Acinetobacter baumannii</i> .	1%

Fuente: modificado de (14)

Los estafilococos generalmente proceden de la superficie cutánea y del trayecto a lo largo de la superficie externa del catéter, mientras que los microorganismos Gram-negativos suelen venir de las manos de los trabajadores de la salud.

En un estudio se encontró que 1 de 4 pacientes con catéteres colonizados por *S. aureus* desarrollan una septicemia por este germen⁽⁶⁰⁾. De forma similar, otros estudios han evidenciado que la colonización de catéteres con *S. aureus* y

Candida spp. predisponen más al desarrollo de CR-BSI (y sus complicaciones) que la colonización por enterococos o bacilos Gram-negativos⁽⁶¹⁾. Sin embargo, es importante anotar que las septicemias causadas por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado (ESBL) conllevan mayores tasas de falla terapéutica (31 vs 17%; OR 2.19; 95% IC 0.98-4.89) y mortalidad (52 vs 29%; OR 2.62; 95% IC 1.28-5.35) como se evidenció en un estudio retrospectivo de casos control en 147 pacientes con septicemia por *K. pneumoniae* (48 casos ESBL)⁽⁶²⁾.

Resistencia antibiótica: En cuanto a los patrones de resistencia derivados del estudio SCOPE⁽¹⁴⁾ se documentó lo siguiente:

- a. La proporción de aislamientos de *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) aumentó de 22% en 1995 a 57% en 2001.
- b. Se encontró resistencia a la vancomicina en 66% de los aislamientos de *E. faecium* y en 2% de los aislamientos de *E. faecalis*.
- c. El 40% de los aislamientos de *E. coli* mostró resistencia a ampicilina, piperacilina y ampicilina/sulbactam y
- d. La proporción de aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a ceftazidime aumentó de 12% en 1995 a 29% en 2001.

Poblaciones especiales: Ciertos grupos de pacientes muestran epidemiología y aislamientos microbiológicos distintos⁽⁶³⁻⁶⁵⁾:

- a. En pacientes con quemaduras, *P. aeruginosa* es el microorganismo más comúnmente aislado
- b. En pacientes portadores de VIH/SIDA, *S. aureus* es el patógeno predominante
- c. Los Gram-negativos son los microorganismos predominantes en pacientes portadores de malignidades hematológicas y no hematológicas
- d. Los Gram-positivos representativos de la flora cutánea son los principales responsables en pacientes portadores de catéteres de diálisis
- e. Los Gram-negativos hidrofílicos (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., y *Serratia marcescens*) son los microorganismos más frecuentemente aislados de



- pacientes portadores de dispositivos cuyo acceso no necesita de agujas o punción
- f. Los Gram-negativos de la familia *Enterobacteriaceae* se han asociado con contaminación de infusiones glucosadas
 - g. Los hongos, especialmente *Candida parapsilosis*, se han asociado con contaminación de infusiones de nutrición parenteral hipertónicas.

Cultivos: Son determinantes en la tasa de positividad el sitio de toma de la muestra y la técnica utilizada. El procedimiento de recolección de la muestra sanguínea es determinante en la calidad de la misma, siendo importantes variables como el sitio de venopunción, el tiempo de toma de la muestra y el volumen recolectado. Se recomienda la inoculación de al menos 10 mL de sangre en cada botella de cultivo, lo cual incrementa significativamente el rendimiento (3% por cada mL) y la tasa de detección de septicemias^(66,69).

Tratamiento

Los aspectos a considerar en el manejo de las CR-BSI incluyen determinar si el cuadro clínico amerita la permanencia o el retiro del dispositivo, y si se trata de una infección complicada o no⁽⁵⁷⁾.

En relación a la terapia antimicrobiana, se designa 'día uno' al primer día en el cual hay negatividad de los hemocultivos y se recomienda una duración de 4 a 6 semanas en los casos de septicemia persistente (aquella aún presente a las 72 horas de instaurado un tratamiento para el cual los patógenos involucrados presenten sensibilidad) y en los complicados (presencia de tromboflebitis supurativa, endocarditis infecciosa, osteomielitis hematógena y/o siembras a distancia)⁽⁵⁷⁾.

Amerita el retiro del dispositivo cualquiera de las siguientes condiciones⁽⁵⁷⁾:

- a. Sepsis severa
- b. Infección complicada
- c. Septicemia persistente
- d. Infecciones por *S. aureus*, bacilos Gram-negativos (especialmente *P. aeruginosa*), hongos, micobacterias o cualquier otro microorganismo fastidioso (*Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.* o *Propionibacteria*).

Siendo los estafilococos coagulasa-negativo los principales patógenos involucrados y dado que la mayoría de estos microorganismos exhiben resistencia a la meticilina, se recomienda el uso de vancomicina como tratamiento empírico^(57,70).

El uso de tratamiento empírico con cobertura contra bacilos Gram-negativos debe basarse en la epidemiología local y en la severidad de la enfermedad (cefalosporinas de 4ª generación, carbapenémicos o combinaciones de β -lactámicos/ β -lactamasas, asociados o no a un aminoglucósido).

El uso de tratamiento empírico con cobertura contra bacilos Gram-negativos multi-droga resistentes (MDR) debe reservarse para pacientes en los cuales se sospeche colonización previa por dichos microorganismos, así como para pacientes neutropénicos o sépticos críticamente enfermos, en espera de los reportes de cultivos con sus antibiogramas⁽⁵⁷⁾. Además, en aquellos pacientes con factores de riesgo para micosis (críticamente enfermos con CR-BSI de catéter femoral, uso de NPT, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, malignidades hematológicas, y receptores de trasplantes de médula ósea u órganos sólidos) debe ampliarse la cobertura contra *Candida spp.*, utilizando como terapia empírica una equinocandina (p.ej. caspofungina) o fluconazol, en aquellos casos en los cuales no ha habido exposición a azoles en los 3 meses previos y en aquellos centros de salud en donde el riesgo de infección por *C. krusei* o *C. glabrata* sea muy bajo^(57,71-74).

Staphylococcus coagulasa-negativo: La interpretación de los hemocultivos positivos por estos microorganismos es problemática, pues son los principales contaminantes y a la vez los principales patógenos de las CR-BSI. En casos no complicados se recomienda tratamiento antibiótico por 5 a 7 días si el CVC es retirado, o por 10 a 14 días (en combinación con 'candados antibióticos') si el CVC es retenido. Algunos expertos recomiendan observar y no iniciar tratamiento antibiótico si el paciente no porta ningún dispositivo intravascular u ortopédico, si el CVC es retirado y si el resultado de los hemocultivos control es negativo⁽⁵⁷⁾.

Staphylococcus aureus.: Las infecciones por este patógeno ameritan el retiro del CVC y tratamiento antibiótico por 4 a 6 semanas o por al



menos 14 días si se cumplen todos los siguientes criterios⁽⁵⁷⁾:

- a. Ausencia de diabetes mellitus.
- b. Sin inmunocompromiso (uso de esteroides sistémicos, fármacos inmunosupresores, neutropenia, VIH, etc.)
- c. Retiro del CVC.
- d. Sin dispositivos intravasculares u ortopédicos.
- e. Sin endocarditis por ecocardiograma transesofágico (EcoTE), el cual debería ser realizado al menos 5 a 7 días luego del inicio de la septicemia para minimizar la tasa de falsos-negativos.
- f. Sin tromboflebitis supurativa.
- g. Sin siembras a distancia y
- h. Resolución de la fiebre y la septicemia luego de 72 horas de iniciado el tratamiento.

Muchos pacientes (25-30%) con septicemia por *S. aureus* desarrollarán complicaciones hematógenas, incluyendo compromiso cardiaco o músculo-esquelético. En pacientes asintomáticos y sin manifestaciones clínicas de endocarditis, la realización de EcoTE ha evidenciado vegetaciones valvulares hasta en 25-32% de los casos. Uno de los predictores más consistente de este tipo de complicaciones es la obtención de un hemocultivo positivo luego de 72 horas de haberse iniciado el tratamiento antibiótico y de haberse retirado el CVC (siendo que el retraso o fallo en su retiro inmediato incrementa el riesgo significativamente).

Es por eso que aún en CVC tunelados, de implantación quirúrgica, debe intentarse el retiro de los mismos, siempre que no haya contraindicaciones mayores para ello (ausencia de alternativa de acceso venoso, diátesis hemorrágica significativa, etc.). Si se decide retenerlos, debe entonces administrarse tratamiento antibiótico por al menos 4 semanas en conjunto con candados antibióticos, así como realizarse un cambio del CVC (por uno medicado) a través de la guía metálica.

La colocación de un nuevo CVC, luego del retiro del previo, debe realizarse cuando se obtengan hemocultivos control negativos. Otros predictores de complicaciones hematógenas incluyen infecciones adquiridas en la comunidad y lesiones cutáneas compatibles con émbolos sépticos, lesiones por cuerpo extraño, terapia

hemodialítica, infección por VIH/SIDA, diabetes mellitus y drogas inmunosupresoras^(57,75,80).

Enterococcus spp.: Representan hasta el 10% de las septicemias nosocomiales (principalmente CR-BSI). El tratamiento de elección para cepas susceptibles es la ampicilina; para cepas resistentes a la ampicilina se recomienda el uso de vancomicina (aunque el 66% de *E. faecium* y el 2% de *E. faecalis* son vancomicina-resistentes). La duración de la terapia antibiótica debe ser 7-14 días. El riesgo de endocarditis es bajo (1.5%), sin embargo, la septicemia persistente es un factor de riesgo independiente para mayor mortalidad.^{14,57,81}

Bacilos Gram-negativos: La incidencia por microorganismos MDR ha aumentado en los últimos 10 años, lo cual conduce a un riesgo mayor de una terapia antimicrobiana empírica inapropiada y consecuentemente a mayor morbimortalidad. Además, cepas de MDR *A. baumannii*, *Pseudomonas spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia* presentan una mayor predisposición a la formación de bio-películas, por lo cual se recomienda el retiro de todo CVC relacionado a infección por estos patógenos.

Dentro de los factores de riesgo para colonización e infección estos microorganismos se encuentran aquellos pacientes críticamente enfermos, neutropénicos, con uso previo de antibióticos de amplio espectro y/o con CVC femoral. La cobertura antibiótica empírica debe ser dual, con agentes de mecanismos de acción distintos contra Gram-negativos y con la consecuente readecuación según los reportes de cultivos y antibiogramas (por 7 a 14 días).

Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, las infecciones por cepas de MDR *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de ESBL se asocian a mayores tasas de falla terapéutica y a desenlaces clínicos desfavorables, aún cuando se traten con cefalosporinas o piperacilina/tazobactam (no así con carbapenémicos) en donde se haya documentado sensibilidad *in vitro*^(14,57,82,87).

Candida spp.: Toda CR-BSI por *Candida spp.* amerita el retiro del CVC y la administración de tratamiento antifúngico por al menos 14 días (aún cuando el retiro del mismo conlleve a resolución de las manifestaciones clínicas y/o la candidemia)⁽⁵⁷⁾.



CONCLUSIONES

Las septicemias asociadas a CVC son una causa importante de morbilidad y prolongación de estancia hospitalaria.

Los catéteres centrales tunelados tienen tasas de infección menores que los no tunelados.

Las principales fuentes de infección de los CVC son colonización por flora cutánea, contaminación intraluminal, siembra hematológica de una septicemia secundaria y contaminación de las soluciones administradas.

No hay un periodo definido de cambio de un CVC, sino que se recomienda la evaluación clínica al menos cada 48 horas y cambiar aquellos con datos clínicos de infección.

Los organismos asociados a sepsis de catéteres percutáneos no tunelados son principalmente: *Staphylococcus* coagulasa-negativo, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* y Bacilos entéricos Gram-negativos.

Los organismos asociados a los catéteres tunelados de implantación quirúrgica son *Staphylococcus* coagulasa-negativo, Bacilos entéricos Gram-negativos, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En el tratamiento de las infecciones asociadas a CVC el primer paso es definir si el paciente amerita cambio del catéter. Posteriormente la duración de la terapéutica antibiótica debe ser prolongada, definiendo el día uno como el primer día de negatividad de los hemocultivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnow PM Quimosing EM Beach M. *Consequences of intravascular catheter sepsis*. Clin Infect Dis 1993;16:778-784.
2. Soufir L Timsit JF Mahe C Carlet J Regnier B Chevret S. *Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted. Cohort study*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:396-401.
3. McGee DC Gould MK. *Preventing complications of central venous catheterization*. N Engl J Med 2003;348(12):1123-1133.
4. Merrer 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.
5. Sznajder J Zveibil F Bitterman H Weiner P Bursztein S. *Central vein catheterization: failure and complications rates by three percutaneous approaches*. Arch Intern Med 1986;146:259-261.
6. Veenstra D Saint S Saha S Lumley T Sullivan S. *Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: A meta-analysis*. JAMA 1999;281(3):261-267.
7. Mansfield PF Hohn DC Fornage BD Gregerich MA Ota DM. *Complications and failures of subclavian-vein catheterization*. N Engl J Med 1994;331:1735-1738.
8. Raad I Darouiche R Dupuis J *et al*. *Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections: a randomized, double-blind trial*. Ann Intern Med 1997;127(4):267-274.
9. Raad I Hanna H. *Intravascular catheter-related infections*. Arch Intern Med. 2002;162:871-878.
10. Jarvis WR Edwards J Culver D *et al*. *Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System*. Am J Med 1991;91:185S-191S.
11. Pittet D Tarara D Wenzel R. *Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA 1994;271(20):1598-1601.
12. Pittet D Wenzel R. *Nosocomial bloodstream infections in the critically ill*. JAMA 1994;272:1819-1820.
13. Edgeworth JD Treacher DF Eykyn SJ. *A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit*. Crit Care Med 1999;27:1421-1428.
14. Wisplinghoff H Bischoff S Tallent S Seifert H Wenzel R Edmond M. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis 2004;39:309-317.
15. Liñares J Stiges-Serra A Garau J Pérez JL Martín R. *Pathogenesis of catheter sepsis: A prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and*



- segments. *J Clin Microbiol* 1985;21:357-360.
16. Maki DG. *Infections due to infusion therapy*. In: *Hospital Infections*, third edition. Bennet JV, Little, Brown Boston. 1992.
 17. Warren DK Quadir WW Hollenbeak CS *et al*. *Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital*. *Crit Care Med* 2006;34:2084-2089.
 18. Garner JS Jarvis WR Emori TG Horan TC Hughes JM. *CDC definitions for nosocomial infection*. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
 19. Mermel LA. *Prevention of intravascular catheter-related infections*. *Ann Intern Med* 2000;132:391-402.
 20. Raad I Bodey G. *Infectious complications of indwelling vascular catheters*. *Clin Infect Dis* 1992;15:197-210.
 21. Danzig L Short L Collins K. *Bloodstream infection associated with a needleless intravenous infusion system in patients receiving home infusion therapy*. *JAMA* 1995;273:1862-1864.
 22. Kellerman S Shay DK Howard J *et al*. *Bloodstream infections in home infusion patients: the influence of race and needleless intravascular access devices*. *J Pediatr*. 1996;129:711-717.
 23. Do A Ray B Banerjee S *et al*. *Bloodstream infection associated with needleless device use and the importance of infection-control practices in the home health care setting*. *J Infect Dis* 1999;179:442-448.
 24. Tokars JI Cookson ST McArthur MA Boyer CL McGeer AJ Jarvis WR. *Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy*. *Ann Intern Med* 1999;131:340-347.
 25. Cooper GL Hopkins CC. *Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram's staining of catheter segments*. *N Engl J Med* 1985;312:1142-1147.
 26. Miller JJ Venus B Mathru M. *Comparison of the sterility of long-term central venous catheterization using single lumen, triple lumen, and pulmonary artery catheters*. *Crit Care Med* 1984;12:634-637.
 27. Salzman MB Isenberg HD Shapiro JF *et al*. *A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates*. *J Infect Dis* 1993;167:487-490.
 28. Maki DG. *Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview*. *Am J Med* 1981;70:719-732.
 29. Gaynes R Band J. *Epidemiology, pathogenesis and microbiology of intravascular catheter infections*. UpTo Date versión 17.2. 2009.
 30. Maki DG Kluger D Crnich C. *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.
 31. Safdar N Maki DG. *Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients*. *Chest* 2005;128:489-495.
 32. Groeger JS Lucas AB Thales HT *et al*. *Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer*. *Ann Intern Med* 1993;119:1168-1174.
 33. O'Grady NP Alexander M Burns LA *et al*. *IDSA guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections*. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):162-193
 34. Maki DG Ringer M. *Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial*. *Ann Intern Med* 1991;114:845-854.
 35. Collignon P Soni M Pearson I Sorrell T Woods P. *Sepsis associated with central vein catheters in critically ill patients*. *Intensive Care Med* 1988;14:227-231.
 36. Lorente L Henry C Martín M Jiménez A Mora M. *Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2595 catheters*. *Crit Care* 2005;9:R631-R635.
 37. Collin J Collin C Constable FL Johnsthorpe ID. *Infusion thrombophlebitis and infection with various cannulas*. *Lancet* 1975;2:150-153.
 38. 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;149:1139-1143.
 39. Cobb DK High KP Sawyer RG *et al*. *A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary artery catheters*. *N Engl J Med* 1992;327:1062-1068.
 40. Eyer S Brummitt C Crossley K Siegel R Cerra F. *Catheter-related sepsis: Prospective, randomized study of three different*



- methods of long-term catheter maintenance.* Crit Care Med 1990;18:1073-1079.
41. Band JD Maki DG. *Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring.* Am J Med 1979;67:735-741.
 42. Sheth NK Franson TR Rose HD Buckmire FL Cooper JA Sohnle PG. *In vitro quantitative adherence of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon catheters in hospitalized patients.* J Clin Microbiol 1983;18:1061-1063.
 43. Maki DG Stolz SM Wheeler S Mermel LA. *Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter.* Ann Intern Med 1997;127:257-266.
 44. Kamal GD Pfaller MA Rempe LE Jebson PJ. *Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding. A prospective, randomized, controlled trial.* JAMA 1991;265:2364-2368.
 45. Fraenkel D Rickard C Thomas P Faogali J George N Ware RA. *A prospective, randomized trial of rifampicin-minocycline-coated and silver – platinum – carbon – impregnated central venous catheters.* Crit Care Med 2006;34:668-675.
 46. Darouiche RO Raad II Heard SO *et al.* *A comparison of two antimicrobial - impregnated central venous catheters.* N Engl J Med 1999;340:1-8.
 47. Rupp ME Lisco SJ Lipsett PA *et al.* *Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter related infection.* Ann Intern Med 2005;143:570-580.
 48. McConnell SA Gubbins PO Anaisse EJ. *Do antimicrobial-impregnated central venous catheters prevent catheter-related bloodstream infection?* Clin Infect Dis 2003;37:65-72.
 49. National Nosocomial Infectious Surveillance (NNIS) System report, data summery from January 1990-May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999;27:520-532.
 50. Pierce CM Wade A Mok Q. *Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children.* Intensive Care Med 2000;26:967-972.
 51. Warren DK Yokoe DS Climo MW *et al.* *Preventing catheter-associated bloodstream infections: a survey of policies for insertion and care of central venous catheters from hospitals in the prevention epicenter program.* Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:8-13.
 52. Sheretz RJ Ely EW Westbrook DM *et al.* *Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection.* Ann Intern Med 2000;132:641-648.
 53. Mimos O Villeminey S Ragot S. *Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based vs povidone-iodine for central venous catheter care.* Arch Intern Med 2007;167:2066-2072.
 54. Hoffmann KK Weber DJ Sama GP Rutala WA. *Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risk.* JAMA 1992;267:2072-2076.
 55. Uldall PR Merchant N Woods F Yarworski U Vas S. *Changing subclavian haemodialysis cannulas to reduce infection.* Lancet 1981;317:1373.
 56. Raad II Sabbagh MF Rand KH Sherertz RJ. *Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous-catheter-related infections.* Diagn Microbiol Infect Dis 1992;15:13-20.
 57. Mermel L Allon M Bouza E *et al.* *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the IDSA.* Clin Infect Dis 2009;49:1-45
 58. Safdar N Fine JP Maki DG. *Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection.* Ann Intern Med 2005;142:451-466.
 59. Safdar N Melmer LA Maki MG. *The epidemiology of catheter-related infection in the critically ill.* Kluwer 2004;1-23.
 60. Ekkelenkamp MB van der Bruggen T Van der Vijver DA Wolfs TE Bonten MJ. *Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with Staphylococcus aureus.* Clin Infect Dis 2008;46:114-118.
 61. Peacock SJ Eddleston M Emptage A King A Crook DW. *Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia.* J Hosp Infect 1998;40:35-38.
 62. Tumbarello M Spanu M Sanguinetti R *et al.* *Bloodstream infections caused by extended – spectrum – beta – lactamase – producing Klebsiella pneumoniae: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome.* Antimicrob Agents Chemother 2006;50:498-504.
 63. Goetz AM Squier C Wagener M Muder RR. *Nosocomial infections in the human immu-*



- nodeficiency virus-infected patient: a two-year survey.* Am J Infect Control 1994;23:334-339.
64. Weinke T Schiller R Fehrenbach FJ Pohle HD. *Association between Staphylococcus aureus nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:985-989.
 65. Norgaard M Larsson H Pedersen G Schonheyder HC Rothman KJ Sorensen HT. *Short-term mortality of bacteraemia in elderly patients with haematological malignancies.* Br J Haematol 2006;132:25-31.
 66. Washington JA Ilstrup DM. *Blood cultures: issues and controversies.* Rev Infect Dis 1986;8:792-806.
 67. Aronson MD Bor DH. *Blood cultures.* Ann Intern Med 1987;106:246-253.
 68. Mermel LA Maki DG. *Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood.* Ann Intern Med 1993;119:270-272.
 69. Ilstrup DM Washington JA. *The importance of volume of blood cultures in the detection of bacteremia and fungemia.* Diagn Microbiol Infect Dis 1983;1:107-110.
 70. Miragaia M Couto I Pereira S et al. *Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis clones: evidence of geographic dissemination.* J Clin Microbiol 2002;40:430-438.
 71. Mora-Duarte J Betts R Rotstein C et al. *Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.* N Engl J Med 2002;347:2020-2029.
 72. Nucci M Colombo AL Silveira R et al. *Risk factors for death in patients with candidemia.* Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:846-850.
 73. Almirante B Rodríguez D Park BJ et al. *Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance in Barcelona, Spain from 2002 to 2003.* J Clin Microbiol 2005;43:1829-1835.
 74. Nguyen MH Peacock JE Tanner DC et al. *Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study.* Arch Intern Med 1995;155:2429-2435.
 75. Cabell CH Fowler VG. *Importance of aggressive evaluation in patients with Staphylococcus aureus bacteremia.* Am Heart J 2004;147:379-380.
 76. Fowler VG Olsen MK Corey GR et al. *Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia.* Arch Intern Med. 2003;163:2066-2072.
 77. Fowler VG Justice A Moore C et al. *Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia.* Clin Infect Dis 2005;40:695-703.
 78. Fowler VG Miro JM Hoen B et al. *Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress.* JAMA 2005;293:3012-3021.
 79. Chang FY Brent B MacDonald JE et al. *A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance.* Medicine 2003;82:322-332.
 80. Fowler VG Sanders LL Sexton DJ et al. *Outcome of Staphylococcus aureus bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists; experience with 244 patients.* Clin Infect Dis 1998;27:478-486.
 81. Fernandez-Guerrero ML Herrero L Bellver M Gadea I Roblas RF De Górgolas M. *Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious Hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteremia.* J Intern Med 2002;252:510-515.
 82. Jacoby GA Muñoz-Price LS. *The new beta-lactamases.* N Engl J Med 2005;352:380-391.
 83. Raymond DP Pelletier SJ Crabtree TD. *Impact of antibiotic-resistant gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients.* Crit Care Med 2003;31:1035-1041.
 84. Ibrahim EH Sherman G Ward S Fraser VJ Kollef MH. *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.* Chest 2000;118:146-155.
 85. Dellinger RP Levy MM Carlet JM et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock.* Crit Care Med. 2008;36:296-327.
 86. Paterson DL Ko WC Von Gottberg A et al. *Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory.* J Clin Microbiol 2001;39:2206-2212.



87. Safdar N Handelsman J Maki DG. *Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis.* Lancet Infect Dis 2004;4: 519-527.