

INFECCIÓN DEL CATÉTER VENOSO CENTRAL,

¿CONOCEMOS SU PERFIL EN
NUESTRO MEDIO?

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE MÁSTER
MARINA BUCAR BARJUD

ÍNDICE

| | |
|-----------------------|----|
| 1. Agradecimientos | 3 |
| 2. Resumen | 4 |
| 3. Introducción | 5 |
| 4. Objetivos | 8 |
| 5. Pacientes y método | 9 |
| 6. Resultados | 10 |
| 7. Discusión | 15 |
| 8. Conclusiones | 19 |
| 9. Bibliografía | 20 |

AGRADECIMIENTOS

A los Servicios de Infecciosas y de Medicina Interna del HCU Lozano Blesa
Al Servicio de Nutrición del HCU Lozano Blesa, principalmente a Julia Ocón y Ana
Belén Mañas por ceder la base de datos.
A José Antonio Gimeno por su gran paciencia y ayuda con la Estadística.

RESUMEN

Introducción: La bacteriemia relacionada con el catéter suele ser la primera causa de bacteriemia nosocomial en un hospital general. Los catéteres venosos centrales ocasionan un 75% de estas bacteriemias. Se han descrito tasas de bacteriemia nosocomial entre 0,6 y 1,8 episodios por 100 altas, de las cuales entre el 14 y el 52% están relacionadas con los catéteres.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, retrospectivo de los pacientes que precisaron Nutrición Parenteral Total (NPT) desde enero de 2010 hasta noviembre de 2011 en nuestro hospital. Los datos recogidos fueron edad, índice de masa corporal (IMC), duración del ingreso, tipo de Servicio, localización del catéter, número de días de permanencia del CVC, el germen aislado, el perfil de resistencia antimicrobiana y algunos parámetros bioquímicos.

Resultados: A los 40 días el 100% de los pacientes estudiados presentaron colonización y a los 28 días el 50% bacteriemia. Otros parámetros con asociación significativa fueron la glucemia basal, la presencia de fistula y el tiempo de NPT. Los *Staphylococcus coagulasa* negativos fueron los gérmenes más frecuentes. Se utilizó vancomicina como antibiótico empírico en 60% de nuestros pacientes, siendo la resistencia a este antibiótico en nuestra muestra del 62%. Hubo mayor proporción de infección por *S. aureus* resistente a Vancomicina y por hongos en el grupo con sepsis clínica que en los pacientes que no lo presentaban con una diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: A pesar de las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos es evidente que tenemos que replantear nuestra elección de antibioticoterapia empírica principalmente en los pacientes graves ya que los factores de riesgo relacionados a la infección, la etiología y el perfil antimicrobiano han cambiado en nuestro medio.

INTRODUCCIÓN

El uso de los catéteres endovenosos se ha generalizado tanto que es posible que cualquier enfermo hospitalizado sea portador de un catéter en un momento u otro del ingreso. A pesar de que las cateterizaciones son imprescindibles en el diagnóstico, monitorización, y tratamiento, su uso no está exento de riesgo pudiendo ocasionar complicaciones locales y sistémicas. Las primeras comprenden la colonización del catéter y la flebitis supurativa, mientras que entre las segundas se incluyen las bacteriemias relacionadas con el catéter (BRC) y las complicaciones metastásicas (endocarditis, osteomielitis, abscesos cerebrales o pulmonares, endoftalmitis). Todas estas complicaciones alteran la evolución normal del proceso del paciente, añadiendo morbimortalidad e incrementando la estancia y el gasto sanitario.

En Estados Unidos se estima que cada año se colocan 300 millones de catéteres, de los cuales 3 millones son catéter venoso central (CVC)^{1,2}. Entre 50.000 y 120.000 pacientes en EE.UU. adquieren una bacteriemia nosocomial anualmente, y dichas tasas se han ido incrementando con el paso de los años³⁻⁵. Las tasas de bacteriemia dependen fundamentalmente del tamaño y tipo de hospital y de la clase de catéter o dispositivo colocado. Un análisis prospectivo de 49 hospitales en EE.UU., desde 1995 a 2002, evaluó 24.179 bacteriemias nosocomiales⁶, destacando una incidencia de 60 casos por 10.000 admisiones hospitalarias, siendo la presencia de dispositivos intravasculares el factor predisponente más frecuente. Actualmente, cerca del 30% de las infecciones nosocomiales están relacionadas con un catéter intravascular⁷.

En España, según el estudio de prevalencia Epine 2008, la tasa de bacteriemia asociada a catéter venoso central fue de 2,7 por 100 pacientes. En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se han descrito tasas de bacteriemia relacionada con los catéteres de entre 1,8 y 5,2 episodios por 1.000 días de catéter.⁸

La situación clínica del paciente, el tipo de catéter, los factores de riesgo de infección por determinados patógenos y los patrones de resistencia locales, determinan el esquema de antibioterapia que debemos utilizar empíricamente.

Aproximadamente el 60% de estas infecciones están producidas por diferentes especies de gram positivos. Los *S. coagulasa negativos* (SCN) y *S. aureus* son los microorganismos más frecuentemente implicados en la infección del catéter.

Muchos de ellos muestran resistencia a la meticilina, cuestión que debe considerarse en el tratamiento empírico inicial. El tratamiento de elección de una bacteriemia por *Staphylococcus* spp. sensible a meticilina debe ser cloxacilina. Sin embargo, existen muchas más dudas sobre el tratamiento de una especie meticilin-resistente. Las elevadas tasas de fracaso terapéutico a vancomicina, obligaron a que, en el año 2006, el “Clinical and Laboratory Standard Institute” (CLSI) bajara los puntos de corte de *S. aureus*. Desde entonces, se considera que una cepa es sensible a vancomicina cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) es ≤ 2 mcg/mL. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un incremento progresivo (creep) de la CMI, aunque en el rango de la sensibilidad, que parecen asociarse con mayores fracasos a vancomicina^{9,10}.

En los últimos años, los bacilos gran negativos (BGN) están aumentando considerablemente, llegando a alcanzar en algunas series el 40% del espectro etiológico¹¹. El aparente motivo de este cambio es la cada vez mayor complejidad de nuestros pacientes, con estancias prolongadas y uso de antibioterapia previo al desarrollo de la bacteriemia. *Candida* spp., con una tendencia bastante estable, prácticamente completa el espectro etiológico¹².

No hay consenso acerca de si existe una correlación directa entre BRC y mortalidad.
^{13,14}.

Sí está bien establecido que a consecuencia de la BRC se produce un aumento de morbilidad (medido en incremento de días de UCI, días de ventilación mecánica y necesidad de diálisis) y de costes^{13,15}. La prolongación de la hospitalización en EE.UU. ha sido cifrada en alrededor de 7-12 días y un incremento de gastos para el sistema de salud de unos 12000-18000 \$ por episodio^{15,16}. Un trabajo español sobre la BRC constata un incremento de estancias¹⁷ de aproximadamente 20 días y un costo adicional por episodio de 3000 €. Un reciente estudio ha evaluado este aspecto en países europeos y encuentra que la BCR ocasiona 1000-1584 muertes por año y 15960-261000 días extras¹⁸ de UCI con un costo asociado de 35.9-163.9 millones de euros.

Ante la gran morbilidad y el importante coste sanitario que suponen es importante conocer los factores implicados en la infección del catéter, así como la ecología en nuestro medio.

2. OBJETIVOS

- 2.1. Conocer la tasa de incidencia de colonización y de bacteriemia asociada al catéter (BRC) en pacientes con NPT durante el ingreso hospitalario.
- 2.2. Conocer los factores más implicados en la infección por catéter venoso central.
- 2.3. Conocer la incidencia de los microorganismos más frecuentes relacionados con la infección del CVC en nuestro medio.
- 2.4. Conocer el perfil de resistencia antimicrobiana relacionado con la infección del CVC en nuestro medio.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo de los pacientes que precisaron Nutrición Parenteral Total (NPT) desde enero de 2010 hasta noviembre de 2011 en nuestro hospital. Se incluyeron aquellos a los que se les cultivó el CVC tras su retirada.

Los datos recogidos fueron edad, índice de masa corporal (IMC), duración del ingreso, tipo de Servicio, localización del catéter, número de días de permanencia del CVC, el germe aislado, el perfil de resistencia antimicrobiana y algunos parámetros bioquímicos (glucemia basal, hemoglobina glicada, creatinina, albúmina, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina, linfocitos).

Los pacientes fueron divididos en tres grupos. El primer grupo correspondía a la colonización de CVC que se consideró como el cultivo positivo de la porción distal del mismo en ausencia de síntomas clínicos acompañantes y hemocultivos de sangre periférica negativos.

El segundo grupo correspondía a BRC que se definió como el aislamiento del mismo microorganismo (especie y antibiotipo) en el cultivo de la punta del catéter y en al menos 1 hemocultivo extraído de sangre periférica en ausencia de sepsis clínica. Si la BRC estaba asociada a sepsis clínica¹⁹ se le consideró de un tercero grupo. Se excluyeron aquellos pacientes respecto los cuales, su médico habitual consideraba que el cuadro se debía a la enfermedad de base.

Los microorganismos aislados se clasificaron en *Staphylococcus aureus* sensible a la Meticilina (SASM), *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina (SARM), *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN), bacilos gram negativos (BGN), hongos, enterococos y causas polimicrobianas.

Se consideró que una cepa es sensible a vancomicina cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) era ≤ 2 mcg/mL.⁹

3.1: Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar (DE) y las cualitativas mediante distribución de frecuencias.

Fueron considerados significativos valores de $P < 0,05$.

La tasa de incidencia se calculó con curvas de supervivencia de Kaplan- Meier.

4. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio precisaron NPT un total de 374 pacientes. Se realizó cultivo del CVC a 109 pacientes (76 varones, 33 mujeres) con edad media de 64 años (rango entre 18 y 94 años. DE 13,3) e IMC de 25,1 (rango entre 14,5 y 50,63. DE 5,3) kg/m². La duración media del CVC fue de 14 (DE 8,2) días, con un rango entre 2 y 40 días. La duración media del ingreso fue de 50 (DE 37) días. Los parámetros bioquímicos están recogidos en la Tabla nº 1.

Se realizó un análisis multivariante de la muestra encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la infección del catéter y la glucemia, presencia de fistula, duración de la NPT y duración del catéter. (Tabla nº 2).

| PARÁMETRO | N | MÍNIMO | MÁXIMO | MEDIA |
|---------------------------|-----|--------|--------|-------|
| Glucosa basal (GB) | 314 | 53 | 357 | 144 |
| Hemoglobina glicada (HbG) | 122 | 3,5 | 8,2 | 5,7 |
| Creatinina (Cr) | 313 | 0,19 | 4,72 | 0,77 |
| Albúmina (Alb) | 285 | 1,3 | 4,7 | 2,69 |
| Colesterol total (CT) | 280 | 37 | 1101 | 130 |
| Triglicéridos (TG) | 281 | 33 | 772 | 167 |
| Hemoglobina (Hb) | 314 | 5,7 | 38 | 10,26 |
| Neutrofilos (N) | 314 | 200 | 29.760 | 8.154 |
| Linfocitos | 314 | 100 | 38.870 | 1.197 |

Tabla nº 1. Parámetros bioquímicos de la muestra.

| VARIABLES | CONTROL | CULTIVO POSITIVO | GRADO DE SIGNIFICACIÓN |
|----------------------|---------|------------------|------------------------|
| Edad | 64 | 63 | p = 0,73 |
| IMC | 24,6 | 25,1 | p = 0,45 |
| GB | 148,8 | 125,05 | p = 0,001 |
| HbG | 5,73 | 5,72 | p = 0,97 |
| Cr | 0,76 | 0,78 | p = 0,82 |
| Alb | 2,67 | 2,76 | p = 0,29 |
| CT | 130,38 | 127,85 | p = 0,82 |
| TG | 166,8 | 168,4 | p = 0,91 |
| Hb | 10,32 | 9,97 | p = 0,34 |
| Linfocitos | 1.152 | 1.390 | p = 0,48 |
| Neutrofilos | 8.185 | 8.015 | p = 0,81 |
| Presencia de fistula | 14 | 11 | p = 0,024 |
| Duración NPT | 9,04 | 15,09 | p = 0,01 |
| Duración del CVC | 12,27 | 17,08 | p = 0,05 |

Tabla nº2 Análisis multivariante

Mediante la curva de supervivencia se pudo comprobar que a los 14 días el 44% de los catéteres presentaron colonización, a los 21 días el 54%, a los 28 días el 74% y a los 40 días el 100%.

Mediante la curva de supervivencia se determinó que a los 14 días el 24% de los pacientes experimentaron BAC, a los 21 días el 30% y a los 28 días el 50%. (Figura nº 1)

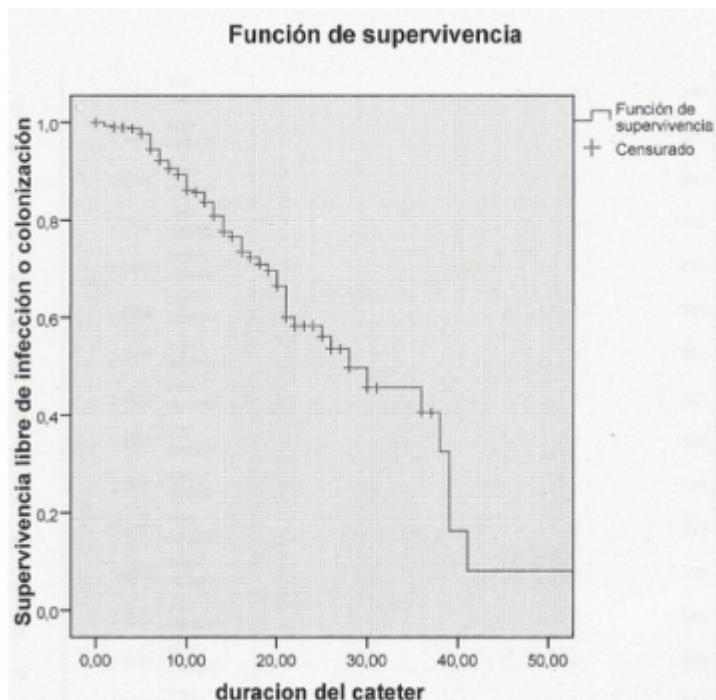


Figura nº 1: Curva de supervivencia

Los Servicios al que estaban adscritos se muestran en el gráfico nº 1 y el tipo de catéter implantado en el gráfico nº 2.



Gráfico n°1: Servicio de ingreso.

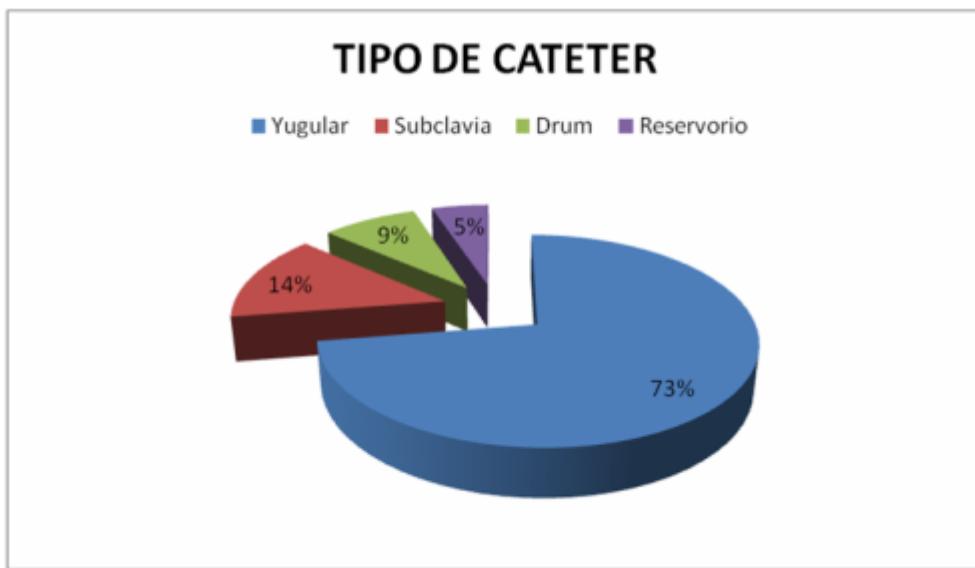


Gráfico n° 2. Tipo de cateter implantado.

De los 109 cateteres cultivados, 71 tenían cultivo positivo. De estos, 34 (47,9%) estaban colonizados, 22 (31%) presentaron BAC y 15 (21,1%) tuvieron un cuadro séptico.

Los gérmenes más frecuentemente aislados en los tres grupos fueron los SCN. Los BGN sólo se aislaron en el grupo de colonización y los hongos fueron más frecuentes en el grupo que tuvieron sepsis que en los demás ($p<0,05$). La distribución por microorganismo aislado se muestra en los gráfico n° 3.

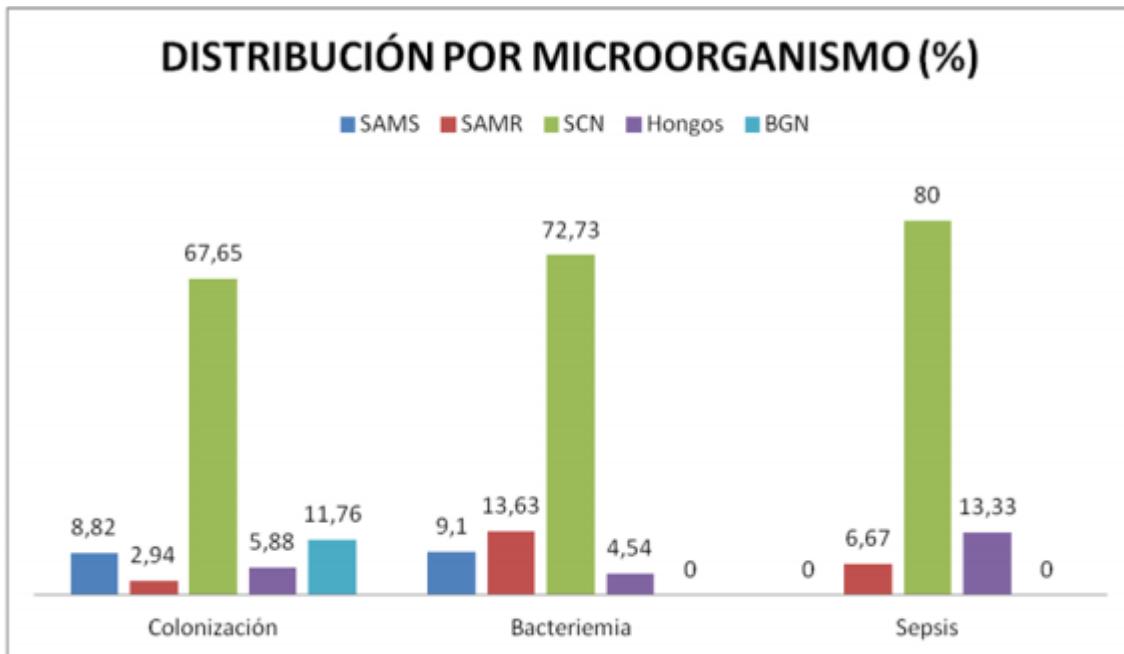


Gráfico nº 3: Distribución por microorganismo aislado (%)

Se decidió empezar tratamiento en 12 (54,5%) pacientes con bacteriemia.

En cuanto a la antibioticoterapia empírica en los pacientes con sepsis, se utilizó Vancomicina en 9 (60%), Linezolid en 3 (20%), Daptomicina, Tigeciclina y Cloxacilina en 1 (6,66%) cada uno.

En cuanto al perfil de resistencias antimicrobiana de manera global 41 (62,12%) pacientes presentaban resistencia a la Vancomicina y en el grupo de pacientes con sepsis 10 (76,92%) lo presentaban con $p < 0,05$. No encontramos ningún microorganismo aislado resistente a la Daptomicina ni a la Tigeciclina. Se observó 5 (7,57%) pacientes con gérmenes resistentes a Vancomicina y sensibles a Oxacilina. El perfil de resistencias antimicrobianas de todos los catéteres positivos y de los que presentaron sepsis se muestra en el gráfico nº 4.

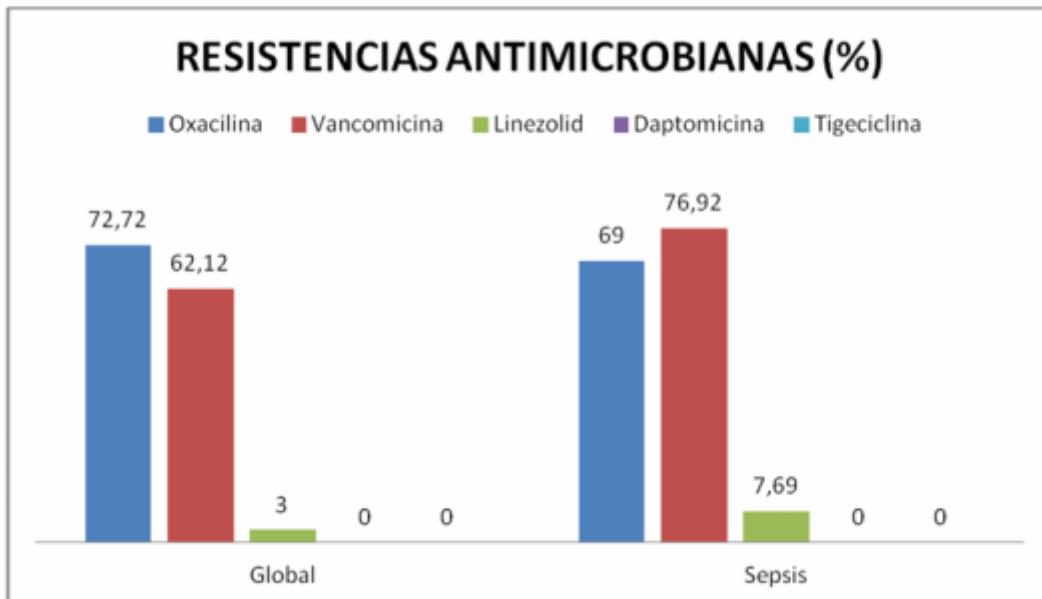


Gráfico nº4: Perfil de resistencias antimicrobianas

De los 5 pacientes en que se aislaron hongos solo en 1 (20%) se observó resistencia al Itraconazol. Los demás presentaban sensibilidad a todos los antifúngicos testados.

La mortalidad en el grupo con sepsis fue de 26,66% (4). La mortalidad relacionada directamente con la sepsis por catéter fue de 13,33% (2). En uno de ellos se aisló un hongo y en los otros 3 se aisló SCN resistente a la Vancomicina. La mortalidad en los grupos de colonización y bacteriemia fue del 0%.

DISCUSION

La bacteriemia relacionada con el catéter suele ser la primera causa de bacteriemia nosocomial en un hospital general, los catéteres venosos centrales ocasionan un 75% de estas bacteriemias. Se han descrito tasas de bacteriemia nosocomial entre 0,6 y 1,8 episodios por 100 altas, de las cuales entre el 14 y el 52% están relacionadas con los catéteres⁸.

En 1993, Raad y col. demuestran que la colonización del CVC depende del tiempo de permanencia de éste. En los catéteres de corta duración (<14 días), el principal mecanismo patogénico es la vía extraluminal en el 70-90% de los casos. En los de larga duración (>14 días), especialmente los tunelizados, donde existe un mayor número de manipulaciones de las conexiones, la vía de colonización más frecuente es la intraluminal (66%), seguida de la extraluminal (25%)²⁰.

En nuestra muestra, el tiempo de permanencia del CVC estuvo asociado de manera significativa con la infección de CVC. Aunque las guías no recomiendan el reemplazo sistemático del CVC en NPT, a los 40 días el 100% de los pacientes estudiados presentaron colonización y a los 28 días el 50% BRC.

Otros parámetros con asociación significativa fueron la glucemia basal, la presencia de fistula y el tiempo de NPT.

Como hemos comentado anteriormente, la infección por CVC actualmente suele ser la primera causa de infección nosocomial, lo que ha producido un cambio en la etiología de la bacteriemia nosocomial en los últimos años. Los BGN han sido sustituidos por los cocos grampositivos fundamentalmente *S. aureus* y SCN. Hay que pensar en SCN como primera posibilidad etiológica cuando la bacteriemia sea nosocomial principalmente si el paciente tiene canalizada una vía central, cáncer o neutropenia febril²¹.

Paradójicamente, los mismos SCN que con frecuencia producen las bacteriemias asociadas al catéter son los mismos responsables de la mayoría de los hemocultivos falso positivos. Por tanto, para el diagnóstico correcto de una bacteriemia es imprescindible integrar la sospecha clínica y el diagnóstico microbiológico²¹.

En nuestro estudio los SCN fueron los gérmenes más frecuentemente aislados en los tres grupos siendo difícil valorar qué proporción podría deberse a falsos positivos. Sin embargo, por lo menos en el grupo con sepsis clínica, es probable que ese germen sea el causante del cuadro, ya que se excluyeron aquellos pacientes respecto de los cuales su médico habitual consideraba que el cuadro se debía a la enfermedad de base.

En las 2 últimas décadas, las tasas de resistencia de *S. aureus* a los antibióticos se han incrementado notablemente, esto ha dado lugar a que cada vez sean más limitadas las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria. Actualmente, en España la tasa de resistencia a oxacilina en *S. aureus* se sitúa en torno al 30%. El aislamiento de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) presentan, a su vez, resistencias a otros agentes, como quinolonas, macrólidos y aminoglucósidos²².

La vancomicina se ha considerado como el tratamiento de elección en las infecciones graves por SARM. Sin embargo, los fracasos en el tratamiento con vancomicina han cuestionado la eficacia de este agente en el tratamiento de las infecciones invasivas, como la bacteriemia. Por otra parte, como ya se ha comentado anteriormente, la presencia de aislamientos de SARM con CIM de vancomicina elevadas, aunque dentro del intervalo de sensibilidad, se ha asociado a una peor respuesta al tratamiento^{9, 10, 22}.

Algunos estudios recientes muestran que la disminución de la sensibilidad a la vancomicina puede estar asociada a una menor sensibilidad a la daptomicina en SARM, pero este dato no ha sido comprobado posteriormente. Por el momento no se conoce el mecanismo causante de este fenómeno ni tampoco el significado clínico. Por otra parte, se ha comprobado que la daptomicina se mantiene activa y muestra una potente actividad bactericida frente a las cepas de SARM con sensibilidad intermedia a vancomicina o con heteroresistencia a este antibiótico²².

Los ECN presentan elevadas tasas de resistencia a oxacilina (superiores a las que se comunicaron para *S. aureus*) y a otros antimicrobianos, como eritromicina, gentamicina, ciprofloxacino y clindamicina. También se ha descrito la aparición de resistencias de los ECN a los glucopéptidos, aunque en España, por el momento, no es frecuente²².

En cuanto al linezolid, no está totalmente claro su beneficio en pacientes con bacteriemia por infección de CVC, ya que hay estudios que apuntan a que no es una opción terapéutica en estos pacientes²³ y otros que sí consideran apropiado²¹.

Se utilizó vancomicina como antibiótico empírico en el 60% de nuestros pacientes, siendo la resistencia a este antibiótico en nuestra muestra del 62%, lo que nos debería hacer plantear su elección como antibiótico empírico. Así mismo se encontró baja proporción de resistencia al linezolid y ausencia de resistencia a daptomicina y tigeciclina.

Es importante resaltar que la vancomicina es notablemente inferior a la cloxacilina para el tratamiento de infecciones por SAMS y todavía está por demostrar que daptomicina sea tan eficaz como las penicilinas isoxazólicas. Por esto hay estudios que consideran necesario que el tratamiento empírico de una infección grave relacionada con catéter debe incluir la combinación de daptomicina o vancomicina con cloxacilina a dosis altas, siempre que no consideremos necesaria la cobertura de BGN²³.

Los pacientes con NPT, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro o con cateterización femoral, tienen riesgo de padecer infección por *Candida* spp., por lo que el tratamiento empírico de un paciente con infección grave y alguno de estos factores de riesgo debe incluir un antifúngico²³.

En nuestro estudio hubo una mayor proporción de infección por *S. aureus* resistente a Vancomicina y por hongos en el grupo con sepsis clínica que en los pacientes que no lo presentaban, con una diferencia estadísticamente significativa. No se aisló BGN en el grupo con sepsis ni en los con bacteriemia. Este dato apoya el consejo de algunas Guías Clínicas de que ante signos de gravedad, el régimen antibiótico debe iniciarse de forma muy precoz y considerar, individualizando la situación de cada paciente, la cobertura empírica de los tres grandes grupos de microorganismos potencialmente responsables de infección en estos pacientes: estafilococos, bacilos gram negativos (BGN) y candida²⁴. En estas situaciones, la retirada inmediata del catéter debe formar parte inexcusable del abordaje terapéutico. La instauración precoz de un tratamiento antimicrobiano eficaz en situaciones de shock séptico condiciona la supervivencia del paciente²⁵.

Si el paciente permanece estable, la pauta de antibioterapia a utilizar vendrá determinada por su evolución clínica, la existencia o no de predictores de una bacteriemia complicada²⁴, la ecología local y la presencia de factores de riesgo de infección por determinados microorganismos.

CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos es evidente que tenemos que replantear nuestra elección de antibioticoterapia empírica principalmente en los pacientes graves ya que los factores de riesgo relacionados a la infección, la etiología y el perfil antimicrobiano han cambiado en nuestro medio.

Aunque las guías no recomiendan el reemplazo sistemático del CVC en NPT, a los 40 días el 100% de los pacientes estudiados presentaron colonización y a los 28 días el 50% presentaban bacteriemia.

Nuestros datos concuerdan con la literatura actual en que la daptomicina se puede considerar como tratamiento de elección en las infecciones graves por SARM y por SCN.

Sería aconsejable la realización de nuevos estudios prospectivos para una mejor valoración de este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TS. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:763-76.
2. Hockenhull JC, Dwan K, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing bloodstream infections: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12.
3. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132:391-402.
4. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* 1992; 15:197-208.
5. Martone WJ, Gaynes RP, Horan TC, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) semiannual report, May 1995. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1995; 23:377-85.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
7. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1431-9.
8. Terradas R, Riu M, Segura M, Castells X, Lacambra M, Álvarez JC, et al. Resultados de un proyecto multidisciplinar y multifocal para la disminución de la bacteriemia

causada por catéter venoso central, en pacientes no críticos, en un hospital universitario. Enferm Infect Microbiol Clin. 2011;29:14-8.

9. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. J Antimicrob Chemother 2007; 60:788-94.
10. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46:193-200.
11. Marcos M, Soriano A, Inurrieta A, et al. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstreas infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother 2011; 66:2119-25.
12. Pujol M, Hornero A, Saballs M, et al. Clinical epidemiology and outcomes of peripheral venous catheter-related bloodstream infections at a university-affiliated hospital. J Hosp Infect 2007; 67:22-9.
13. 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; 41:1591-8.
14. 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; 163:1584-90.
15. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter- associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. Crit Care Med 2006; 34:2084-9.

16. Perencevich EN, Stone PW, Wright SB, Carmeli Y, Fisman DN, Cosgrove SE. Raising standards while watching the bottom line: making a business case for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1121-33.
17. 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; 162:1027-30.
18. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter- related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J Hosp Infect* 2009; 72:97-103.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6.
20. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 168:400-7.
21. Rodríguez-Vidal FF, Olivares MF, Orozco RH, Tomé AV, Muñoz NN. Manejo clínico-microbiológico de los hemocultivos positivos por *Staphylococcus coagulasa negativos*. *Rev clin Española*. 2012; 211:248-50.
22. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M. Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010;28:13-6.

23. Cabezas JML, Márquez RL. Grupo para el estudio de las infecciones cardiovasculares de la SAEI. Documento de consenso sobre infecciones relacionadas con catéteres vasculares. 2011; 12:1
24. Naber CK, Baddou LM, Giamarellos-Bourboulis EJ. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2009; 48 Suppl 4:S260- 70.
25. Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589-96.