

Julio García-Rodríguez,  
Manuela de Pablos Gómez,  
Avelino Gutiérrez Altés

# El microbiólogo y la infección asociada a catéter

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## RESUMEN

La infección relacionada con el catéter (IRC) es una patología cada vez más prevalente en el medio hospitalario como así han puesto de manifiesto los estudios epidemiológicos multicéntricos que se realizan anualmente como ENVIN-HELICS o EPINE. En el diagnóstico de esta entidad el microbiólogo desempeña un papel protagonista, ya sea recomendando qué tipo de catéteres deben estudiarse para el diagnóstico de confirmación, en qué momento deben enviarse estas muestras, cuándo está indicado la realización de estudios microbiológicos de vigilancia del catéter, qué resultados son clínicamente significativos y como deben informarse al clínico. El objetivo de esta revisión es examinar los distintos aspectos de la IRC como son la patogenia, la etiología, la epidemiología y realizar una puesta al día de los diferentes métodos diagnósticos microbiológicos, tanto los conservadores como los que implican la retirada del catéter.

**Palabras clave:** Infección, catéter, revisión, bacteriemia, microbiología.

## The microbiologist and the catheter related infection.

### ABSTRACT

Different multicentre epidemiological studies such as ENVIN-HELICS or EPINE, have remarked that catheter related bloodstream infection (CRBI) is an increasingly condition in hospital environment. The microbiologist plays a major role in the diagnosis, either by recommending what type of catheter must be considered for confirmatory diagnosis, when these samples must be sent for culture, when is indicated to perform surveillance studies of the catheter and what results are clinically significant to be informed. In this paper, different

aspects of the CRBI, such as the pathogenesis, etiology, epidemiology and diagnosis are reviewed. The different microbiological diagnostic methods, both conservatives and those involving the removal of the catheter are up-to-dated.

**Key words:** Infection, catheter, review, bacteremia, microbiology.

## INTRODUCCIÓN

Si existe una patología en la que el microbiólogo clínico tiene una especial relevancia, ésta es la infección asociada a catéter (IAC).

Esta entidad en los últimos años ha ido ganando en protagonismo como causa de infección hospitalaria, pero ya hace más de 30 años que distintos autores destacaban el papel creciente que los dispositivos plásticos intravenosos tenían en la infección nosocomial<sup>1</sup> resaltando la importancia de la microbiología no sólo para el diagnóstico sino para la vigilancia epidemiológica y el manejo terapéutico.

Los estudios microbiológicos establecen el diagnóstico de certeza y por tanto permiten conocer cual es el riesgo de infección de los diferentes catéteres utilizados, la patogenia de la infección así como la etiología y epidemiología de la misma. Desde el servicio de microbiología por tanto se debe recomendar qué tipo de catéteres deben estudiarse para el diagnóstico de confirmación, en qué momento deben enviarse estas muestras, cuándo está indicado la realización de estudios microbiológicos de vigilancia del catéter, y qué resultados son clínicamente significativos.

## ¿QUÉ TIPOS DE CATÉTERES SE UTILIZAN Y CUAL ES SU RIESGO DE INFECCIÓN?

El número y tipo de catéteres que se utilizan habitualmente en la práctica clínica va en aumento, pudiendo distinguir tres grandes grupos que por su ubicación y grado de utilización tienen diferente riesgo de infección<sup>2,3</sup>:

a) Catéteres periféricos:

1.- Catéter venoso periférico. Es el más frecuentemente utilizado y el que menos complicaciones

Correspondencia:  
Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.  
Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.  
Tfno: 91 727 73 72  
Email: Julio García Rodríguez.  
jgarcia.hulp@salud.madrid.org

infecciosas provoca. Se coloca en las venas del brazo por periodos de tiempo no muy prolongados.

2.- Catéter arterial periférico. Se utiliza en un entorno de enfermos críticos para monitorización invasiva del estado hemodinámico del paciente. Tiene el mismo riesgo de infección que los catéteres venosos centrales<sup>4</sup>.

#### b) Catéteres centrales:

1.- Catéter venoso central (CVC) no tunelizado. Es el que se usa con más frecuencia y el más frecuentemente implicado en las infecciones asociadas a catéteres. Suele ser de silicona o poliuretano y se suele colocar en venas centrales, subclavia, yugular, femoral o axilar.

2.- Catéter arterial pulmonar (Swan-Ganz). Se coloca por cortos periodos de tiempo y al estar recubierto de heparina no se suele colonizar.

3.- CVC de acceso periférico. Se accede por una vía periférica en general desde la vena cefálica o basilica hasta la vena cava superior y puede mantenerse largos periodos de tiempo (6 semanas – 6 meses) generalmente de poliuretano o silicona. Tienen menos complicaciones que los CVC.

4.- CVC tunelizado. Se utiliza para terapia ambulatoria, ciclos de quimioterapia o hemodiálisis. Tiene un trayecto subcutáneo hasta llegar a la vena canalizada. En general tiene un manguito de Dacron que ancla el catéter y permite que se embeba en el tejido fibroso circundante.

c) Reservorios: Son accesos vasculares que se implantan subcutáneamente. De plástico o titanio, se colocan quirúrgicamente en bolsillos cutáneos y se accede a ellos a través de una membrana. No suelen tener mucho riesgo de infección.

## ¿CÓMO SE PRODUCE LA INFECCIÓN?

La infección originada por catéter implica la colonización previa del mismo, la infección del punto de salida y su diseminación sanguínea<sup>5,6</sup>. El origen de la infección puede ser por varios mecanismos (figura 1):

Por colonización directa del catéter:

1.- De la superficie del catéter a través de la piel. Los microorganismos pueden acceder por capilaridad a través del túnel dérmico que queda alrededor del catéter hasta alcanzar la punta. Esta vía es la más frecuente, supone el 70-90 % de las infecciones de catéteres de corta duración<sup>7</sup>, por eso la mayor parte de los microorganismos implicados proceden de la piel.

2.- De la luz del catéter a través de la conexión por una manipulación del mismo. Suponen el 10-50% de los casos de infección<sup>2</sup>. Es frecuente en catéteres de larga duración en donde hay más manipulación de las conexiones.

En ambos casos existen diferentes factores que facilitan la adherencia bacteriana a la pared del catéter y como consecuencia determinará la contaminación de la punta y su posterior diseminación sanguínea:

- Factores del huésped: alrededor de la superficie del

catéter se establece un lecho proteico compuesto por colágeno, fibrinógeno, etc, que favorece la adherencia de las bacterias.

- Factores bacterianos: muchas bacterias y especies de hongos producen un polisacárido que forma una biopelícula. Ésta facilita el anclaje al catéter, dificulta la acción de los neutrófilos del huésped y disminuye la acción in situ de los antibióticos.

- Material del catéter: parece que los catéteres de teflón o poliuretano se asocian menos a infecciones que los de polivinilo o polietileno<sup>6</sup>.

3.- Por diseminación hematógena. El paciente hace una bacteriemia de cualquier origen que coloniza posteriormente el catéter utilizado. Supone el 3-10% de los casos<sup>2</sup> y es de especial importancia en la UCI<sup>5</sup>.

4.- Por contaminación de la infusión que se está utilizando. Aunque no muy frecuente (<3%)<sup>2</sup>, suele presentarse en brotes autolimitados causados por microorganismos poco habituales en este tipo de infecciones, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*; *Malassezia* spp, etc.

## ¿QUÉ MICROORGANISMOS SON RESPONSABLES?

Los agentes responsables de IAC, están relacionados con el material del catéter, el tipo de vía, el tiempo de utilización, virulencia del microorganismo infectante, antibioterapia previa utilizada, situación basal del enfermo, y sitio anatómico de inserción del catéter<sup>8</sup>. El perfil de microorganismos que infectan catéteres varía según el lugar geográfico y la época. Así, los datos publicados en 2002 por el CDC del *National Nosocomial Infection Surveillance System* en EEUU<sup>9</sup>, muestran que en el periodo 1986-1989, predominaban *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) y *S. aureus* con un 27% y 16% respectivamente en episodios de bacteriemia. Por el contrario, en la década de los 90 (92-99), aunque SCN continuaba siendo la principal causa de bacteriemia hospitalaria con un 37%, *Enterococcus* spp. se igualó en frecuencia a *S. aureus* con un 13% cada uno. Las series europeas de vigilancia de IAC<sup>10</sup>, también destacan el predominio de SCN entre los microorganismos más frecuentemente aislados de las puntas de catéteres con un 49% de los casos, seguido de *S. aureus*

Tabla 1		
Microorganismos aislados en bacteriemias asociadas a catéter (ENVIN-2008) y en puntas de catéter (Hospital La Paz 2008)		
MICROORGANISMO	Bacteriemias (%) ENVIN 2008	Puntas (%) La Paz 2008
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	47,83	39,9
Enterobacterias	19,57	17
Bacilos gramnegativos no fermentadores	10,87	18,8
<i>Enterococcus</i> spp.	9	7,17
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,79	4,48
<i>Candida</i> spp.	7,76	9,8

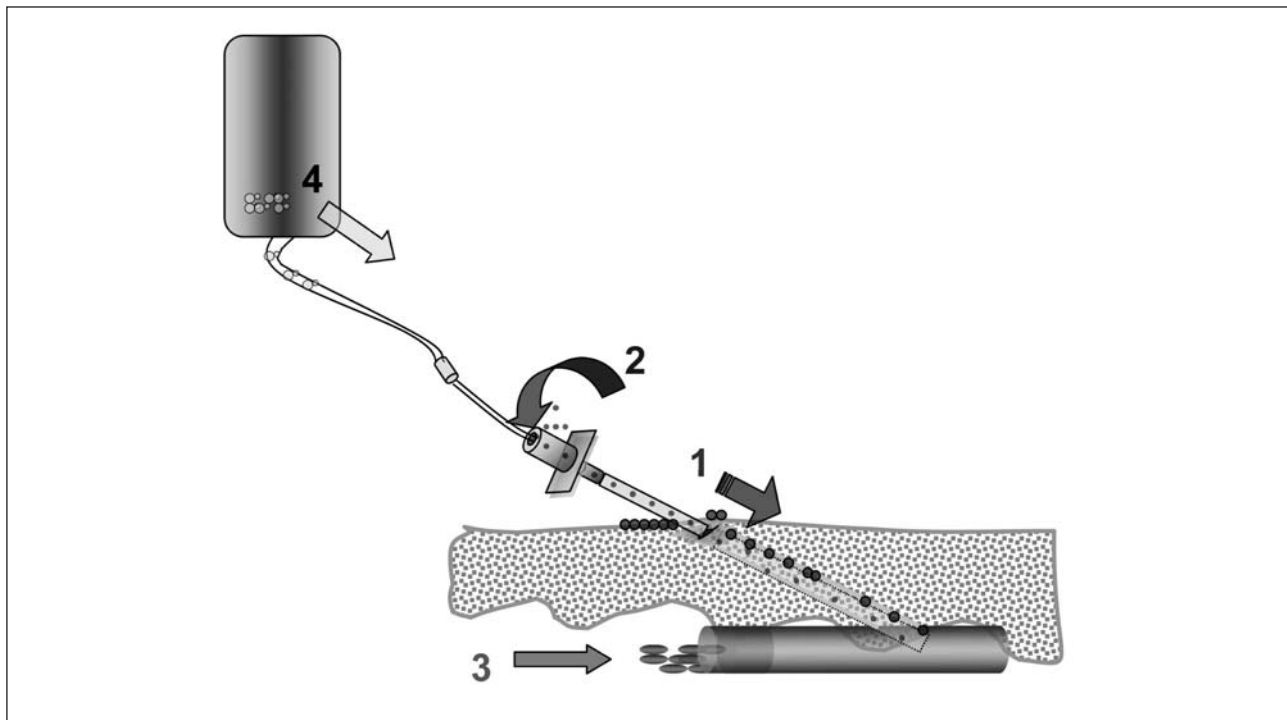


Figura 1

Vías de colonización de los catéteres

en un 11,9% y *Candida* spp. en un 7,2%. En nuestro país, los datos publicados por el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN)<sup>11</sup> para el año 2008 presentan un perfil diferente de microorganismos responsables de bacteriemia secundaria a infección de catéter en el que los bacilos gramnegativos tienen una mayor importancia como cabe esperar en las unidades de críticos, con pacientes sometidos a ventilación mecánica y con un alto grado de colonización orotraqueal como se observa en la tabla 1. Estos datos se correlacionan en gran parte con los obtenidos en una serie no publicada del número de catéteres de áreas de enfermos críticos, colonizados significativamente en el hospital La Paz de Madrid durante el año 2008. Cabe señalar que todos los estudios publicados destacan que las levaduras del género *Candida* se están convirtiendo en un patógeno emergente en este contexto clínico.

## ¿QUÉ TIPOS DE INFECCIONES SE PRODUCEN?

Las guías y recomendaciones sobre IAC publicadas por la SEIMC- SEMICYUC proponen varias situaciones clínicas<sup>7</sup>:

a) Flebitis.

b) Colonización del catéter documentada por aislamientos cuantitativos o semicuantitativos de la punta del catéter tras su retirada, pero sin signos clínicos de infección ni del punto de entrada ni sistémica.

c) Infección del punto de entrada. Con documentación clínica o microbiológica. Con enrojecimiento, induración, calor

y salida de pus o con un cultivo del punto de entrada del catéter sin bacteriemia.

d) Bacteriemia relacionada con el catéter (BRC):

1.- Con retirada del catéter. Aislamiento significativo del mismo microorganismo en el catéter y en un hemocultivo (o dos si es SCN) en un contexto clínico de sepsis sin otro foco aparente.

2.- Sin retirada del catéter. Aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos obtenidos por venopunción y a través del catéter, pero en una proporción cinco veces mayor en las muestras obtenidas por el catéter.

3.- Bacteriemia probablemente relacionada con el catéter sin cultivo del mismo. Cuando un cuadro clínico de sepsis sin otro foco aparente, con hemocultivo positivo, se resuelve en 48 h. tras la retirada de la vía.

4.- Bacteriemia relacionada con la infusión. Aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivo percutáneo y en líquido de infusión, en un cuadro clínico de sepsis.

e) Complicaciones: trombosis séptica, embolismo séptico y endocarditis.

Los estudios microbiológicos han permitido conocer perfectamente la patogenia de la infección. Es por eso que el servicio de microbiología del hospital tiene la información para elaborar junto a otros servicios directamente implicados, guías que categoricen el riesgo de infección de los diferentes tipos de catéteres utilizados en función de la localización de los mismos,

tiempo de utilización, material empleado, etc.

## ¿CUAL ES LA INCIDENCIA DE IAC?

Conviene distinguir a priori la incidencia de colonizaciones significativas en los catéteres que se envían para cultivo de las BRC.

Algunos autores como Bouza et al. comunican tasas de colonizaciones significativas de CVC del 25,7% en pacientes con sospecha de infección<sup>12</sup>; en el estudio ESGNI-005 de prevalencia europeo en el que participaron 151 hospitales, se publican unos niveles del 23,7% de colonizaciones significativas<sup>10</sup>. Estos datos son similares a las series obtenidas en el 2008 en un hospital de Madrid (La Paz) con tasas de colonización de 26,9% (un 23% en las UCIs y Reanimaciones de adultos y 25,94% en las UCI de pediatría y neonatología). Otros estudios obtienen sin embargo tasas de colonización más bajas del 11,8% (ó 11,1 colonizaciones/1000 días de catéter) cuando se incluyen todos los CVC, con y sin sospecha de infección<sup>13</sup>. En una revisión belga de 29 publicaciones sobre colonizaciones de CVC se muestra una media de 13,5 colonizaciones /1000 días de catéter, para todos los catéteres<sup>14</sup>.

La incidencia de BRC puede variar según la unidad o servicio hospitalario, las características de los pacientes, frecuencia de manipulación del catéter y tipo y localización del mismo. Según los datos de los sistemas de vigilancia del CDC (NNIS y NHIS)<sup>15,16</sup> - la incidencia de BRC en las UCIs osciló entre 2,7-7,4 episodios/1000 días catéter en 2004 y 1,6-6,8 episodios/1000 días de catéter en 2006, y fue menor en el paciente hospitalizado fuera de UCI (1,5-2,1 episodios/1000 días de catéter)<sup>16</sup>. En un estudio prospectivo de 41 UCIs de Canadá<sup>17</sup> en 2006, se obtuvo una incidencia media de 6,9, 6,8 y 5,0 episodios de BRC/1000 días de catéter en UCIs de adultos, neonatales y pediátricos respectivamente. Un estudio de prevalencia de BRC en Europa en 2004<sup>18</sup> muestra cifras de 1,02 episodios de BRC/1000 admisiones. Otro estudio prospectivo realizado en 19 UCIs de Los Países Bajos<sup>19</sup> indica una incidencia de 4 episodios de BRC/ 1000 días de CVC. En los países en vías de desarrollo apenas existen datos, sin embargo, en un trabajo publicado en 2006 se recoge la incidencia de 55 UCIs de 8 países. Las tasas descritas fueron globalmente superiores a las de los países desarrollados, variando en un rango de 7,8-18,5 episodios/1000 días de catéter<sup>20</sup>. En nuestro país, según los estudios de vigilancia de infección nosocomial en unidades de críticos (ENVIN) en 2008, las tasas de incidencia se mantienen en torno a 1,7 episodios/1000 días de catéter, constituyendo la 3ª infección nosocomial más frecuente en las UCIs españolas<sup>11</sup>. En el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) del año 2007<sup>21</sup> la prevalencia global de BRC fue de 2,4% en los CVC y 3,9% en CVC de pacientes críticos.

La información que la microbiología proporciona sobre la ecología y la incidencia de IAC en cada centro es de enorme importancia porque permite adaptar las recomendaciones de las guías clínicas a la situación real de cada hospital e incluso elaborar sus propias recomendaciones de ámbito local.

De igual forma, a la hora de tomar decisiones en la adquisición de diversos tipos de catéteres, es preciso tener en cuenta aquellos que presentan características que puedan hacer más difícil su colonización.

## ¿CUÁNDO HAY QUE ENVIAR EL CATÉTER PARA CULTIVO?

Generalmente, ante la presencia de un cuadro febril sin foco aparente en un paciente que tiene catéteres periféricos o centrales, se tiende a considerar a éstos como la posible fuente de infección. Estas vías se suelen retirar y enviar para cultivo microbiológico. Sin embargo, diversos autores han puesto de manifiesto que en muchas ocasiones, no se confirma la fuente de infección. Esta retirada innecesaria del catéter puede alcanzar hasta el 91% de los catéteres cultivados<sup>22</sup>. Por ello las guías clínicas recomiendan la retirada del catéter y su envío para cultivo únicamente cuando exista una verdadera sospecha de infección del mismo<sup>23</sup> y desaconsejan los cultivos sistemáticos de vigilancia<sup>6</sup>. Algunos estudios han demostrado que no hay diferencias en cuanto al pronóstico tanto si se retiran los catéteres sistemáticamente como si se decide esperar y ver la evolución del paciente<sup>24</sup>. Además, el envío únicamente de catéteres sospechosos de infección, incrementa el valor predictivo de los test microbiológicos. El momento por tanto de enviar un catéter a cultivo dependerá fundamentalmente del grado de sospecha de infección, del tipo de catéter y del estado clínico del paciente:

Catéteres venosos periféricos. Siempre que haya sospecha de infección se recomienda la retirada y envío del catéter para cultivo. Si hay exudado en el punto de salida del catéter, se recomienda realizar tinción de Gram<sup>23</sup> y cultivo del mismo.

Catéteres venosos centrales no tunelizados. Se deben enviar para cultivo si el paciente tiene enfermedad severa, eritema o pus en el punto de salida del catéter, o una sepsis de origen inexplicado.

Catéteres venosos centrales tunelizados y reservorios. Estos dispositivos suelen requerir procedimientos quirúrgicos para su colocación, por tanto, hay que asegurar que son la fuente de infección antes de proceder a su retirada. Para ello se deben utilizar sistemas de hemocultivos cuantitativos obteniendo sangre por el catéter y por una vía periférica, o métodos de tiempos de crecimiento que nos indiquen que es el catéter el origen de la infección.

En aquellas situaciones en las que se pretende conservar el catéter, el estudio semicuantitativo de la conexión y de la piel pericatóter, puede ser de gran ayuda por su alto valor predictivo negativo (80-90%) aunque no tanto en cuanto a su valor predictivo positivo (50%)<sup>25</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS?

Aunque existen muchos procedimientos microbiológicos para confirmar el diagnóstico de BRC no hay consenso sobre cuál es el mejor. El método elegido dependerá entre otros

factores del tipo de catéter, tecnología disponible en el laboratorio de microbiología y carga de trabajo del mismo.

a) Métodos que requieren la retirada del catéter (convencionales)

1.- Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter (técnica de Maki<sup>26</sup>).

Es el método más utilizado para el diagnóstico de infecciones sistémicas en los laboratorios de microbiología clínica debido a su sencillez. La punta del catéter es transferida a la superficie de una placa de agar sangre y rodada en varias direcciones por toda la superficie con unas pinzas estériles. Las placas se incuban 24-48 horas a 37 °C; el recuento de colonias se hace por inspección visual. Criterio de positividad: un umbral de 15 o más unidades formadoras de colonias (ufc) por placa es indicativo de colonización y es universalmente aceptado (otros autores<sup>27</sup> han utilizado umbrales de 25 o más ufc que puede ser un predictor más sensible de infección sistémica). El crecimiento confluyente se expresa como más de 1000 ufc. En el meta-análisis realizado por Safdar et al.<sup>28</sup> en 2005 encuentran una sensibilidad (S) global del 85% y una especificidad (E) del 82% para diagnóstico de BRC. El Valor Predictivo Positivo (VPP) de esta técnica es muy variable (10-75%<sup>29</sup> de acuerdo con la duración del catéter); es bajo si la prevalencia de la infección es baja aunque mejoraría si sólo se sembrasen catéteres con sospecha clínica de BRC. Los resultados obtenidos con este método tienen que ser interpretados cuidadosamente ya que sólo se cultiva la superficie externa de la punta del catéter.

2.- Cultivo cuantitativo de la punta del catéter.

Utilizando sólo la técnica anterior se pierden los microorganismos que colonizan la superficie intraluminal. Esta limitación es más manifiesta con catéteres de larga duración en los que la luz del catéter es el lugar predominante de colonización y la causa de infecciones sistémicas. Se han utilizados varias técnicas que desprenden microorganismos de las superficies del catéter seguido por diluciones seriadas que permitan la cuantificación de los mismos:

2.1. Técnica de Cleri et al<sup>30</sup>: el segmento intravascular se sumerge en 2-10 mL de caldo de cultivo y se lava la luz del catéter 3 veces; el caldo se diluye 1/100 y se siembran 0,1 mL de esta dilución (así como del caldo no diluido) en una placa de agar sangre.

2.2. Técnica de Brun-Buisson et al<sup>31</sup> (modificación simplificada de la anterior): Se vierte 1mL de agua estéril sobre la punta del catéter y se pasa por el vórtex durante 1 minuto; posteriormente se siembra 0,1 mL de la suspensión sobre la superficie de una placa de agar sangre.

2.3. Modificación de la técnica de Cleri utilizada por Liñares et al<sup>32</sup> : se inunda o lava el interior del catéter con 2 mL de caldo de cultivo (sin sumergirlo en el mismo); se hace una dilución 1:10 del caldo y se siembran 0,1 mL en agar sangre. Sólo se analiza la superficie interna del catéter. Se puede utilizar la misma técnica para cultivo cuantitativo de las conexiones.

2.4. Con sonicación<sup>33</sup>. La punta del catéter se introduce en

10 mL de caldo de cultivo, se sonica durante 1 minuto y luego se pasa por vórtex 15 segundos; se hacen diluciones 1:10 y 1:100 con suero fisiológico y se siembran 0,1 mL de cada una de ellas y del caldo original en agar sangre.

Criterio de positividad para técnicas cuantitativas. Está establecido en el crecimiento de más de  $10^3$  ufc/mL excepto para la técnica de sonicación que se considera más de  $10^2$  ufc/mL. Safdar et al.<sup>28</sup> obtuvieron una S del 83% y E del 89% para el diagnóstico de BRC. Con estas técnicas en general se hace un muestreo de la superficie interna y externa del catéter. Sin embargo, en un estudio publicado por Cercenado et al.<sup>34</sup> se obtienen resultados semejantes con cultivos semicuantitativos y cuantitativos aunque los primeros son mucho más fáciles de realizar y más rápidos. Recientemente, en un estudio realizado por Slobbe et al.<sup>35</sup> se confirmó que la rentabilidad de la sonicación fue similar al cultivo semicuantitativo de catéteres tunelizados.

3.- Cultivo del segmento subcutáneo del catéter.

No aumenta las posibilidades diagnósticas de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter<sup>32</sup>, Está en desuso.

4.- Cultivo cualitativo de la punta del catéter.

Consiste en sumergir el catéter en un caldo de cultivo e incubar el mismo. Hoy en día se ha descartado este método para diagnóstico de IRC ya que tiene una baja E (75%), aunque tiene una alta S (95 %) <sup>6,32</sup>.

5.- Métodos rápidos.

Están basados en tinciones de la punta del catéter. Aunque el examen directo no puede reemplazar al cultivo (ya que éste es esencial para la identificación y sensibilidad de las bacterias implicadas), ofrece un rápido reconocimiento de BRC lo que permitiría una terapia rápida y dirigida. Son técnicas complementarias de otros métodos de diagnóstico. Entre las más estudiadas:

5.1. Tinción de Gram de la punta completa del catéter y examen al microscopio convencional de luz<sup>37</sup>. Técnica poco práctica para el laboratorio de rutina, ya que requiere al menos 30 minutos para su realización, sólo pueden examinarse catéteres translúcidos y es muy difícil el enfoque con el objetivo de inmersión. Criterio de positividad: no hay un criterio único, autores como Cooper et al<sup>37</sup> proponen la observación de al menos 1 microorganismo/20 campos observados con objetivo de inmersión; Coutlée et al.<sup>38</sup>, valorando 5 organismos/50 campos obtuvieron una S del 44%, E del 915, VPP 57% y VPN 86% utilizando el cultivo semicuantitativo como referencia.

5.2. Tinción de punta catéter con naranja de acridina y examen con microscopio de fluorescencia<sup>38, 39</sup> : tinción más rápida que la de Gram (en 1 sólo paso). Se puede observar cualquier tipo de catéter. Como con la técnica anterior, son frecuentes los desenfoques sobre todo con objetivos de alto poder. Se tarda unos 10 minutos en la realización de la técnica. Utilizando la técnica de Maki como referencia, la S alcanza el 71-84%, la E el 77-99%, el VPP 41-86% y el VPN 92-99%.



Tanto la tinción de Gram como el naranja de acridina tienen un 9,1%-14% de resultados de difícil interpretación por artefactos y son técnicas de difícil aplicación en la rutina del laboratorio.

5.3. Tinción de Gram de improntas (impression smears) de la superficie externa de la punta catéter sobre portaobjetos<sup>40</sup>. La superficie externa del catéter se hace rotar sobre un portaobjetos al que previamente se ha añadido una delgada línea de suero fisiológico; después de seco y fijado se hace una tinción de Gram. Técnica simple y rápida. Criterio de positividad: no hay criterio universal. Con el criterio de 1 microorganismo/20 campos de inmersión, Collignon et al. obtienen una S del 64%, E del 95%, VPP 68% y VPN 94% con respecto al test semicuantitativo.

b) Métodos que no requieren la retirada del catéter (conservadores)

El método de referencia clásico para confirmar una BRC consiste en el aislamiento concomitante del mismo microorganismo en muestras de sangre y punta de catéter en número significativo<sup>41</sup>. Esto requiere la retirada del catéter para el cultivo de la punta. De hecho el diagnóstico de BRC in situ, sin retirada del catéter puede ahorrar innecesarias retiradas del mismo y nuevas inserciones. Todas las técnicas que se basan en extraer sangre a través del catéter o hacer un muestreo del interior del mismo son más sensibles y específicas para catéteres de larga duración debido a la más alta probabilidad de infección intraluminal en ellos. En los catéteres con más de una luz algunos autores consideran que deberían procesarse todas las luces para conseguir la máxima sensibilidad<sup>42</sup>, y si no es posible por lo menos la de la nutrición parenteral<sup>43</sup>.

Las técnicas más frecuentemente usadas para el diagnóstico conservador de BRC son:

1.- Cultivo cuantitativo de sangre a través del catéter y concomitantemente de una vena periférica.

Se basan en que el número de ufc/mL de bacterias obtenidas de la sangre extraída a través de un catéter que esté infectado es mayor que el número de ufc/mL en la sangre extraída simultáneamente por una vena periférica del mismo paciente. Se utiliza sangre anticoagulada (heparina, EDTA) y debe ser transportada al laboratorio y procesada inmediatamente. El cultivo cuantitativo puede ser realizado por el método de lisis-centrifugación por el método de inoculación en placa de agar sangre (mezclar 1 mL de sangre extraída con 19 mL de agar sangre a temperatura de 50°C, enfriar y luego incubar a 37°C) o bien directamente sembrado 10 y 100 µL de sangre con EDTA en una placa de agar sangre e incubar<sup>42</sup>. El método de lisis-centrifugación es más sensible, pero es muy laborioso, caro y tiene una alta incidencia de contaminaciones por lo que no se usa rutinariamente en la práctica diaria del laboratorio. Es esencial que ambas muestras de sangre, la de vía periférica y la del catéter, tengan iguales volúmenes y se extraigan simultáneamente. Criterio de positividad: Una diferencia entre 5-10 veces más en el número de colonias crecidas en la sangre obtenida a través del catéter que de sangre periférica es indicativo de BRC<sup>44</sup>. En estas condiciones esta técnica es la más precisa y específica<sup>41</sup> (S 71,4%, E 97,7%,

VPN 95,6%, VPP 83,3%, precisión 94,1%) y es ahora considerado el método de referencia para diagnóstico de BRC si no se desea quitar el catéter.

2.- Cultivo cuantitativo a través del catéter.

Un cultivo cuantitativo de sangre extraída a través de catéter (sin acompañarse de cultivo de vena periférica) puede identificar BRC si crecen más de 100 ufc/mL<sup>28</sup> con S de 77% y E de 90%. Los cultivos cualitativos a través del catéter no distinguen entre colonización intraluminal y verdadera BRC por lo que su utilidad es muy limitada sin un cultivo simultáneo de sangre periférica.

3.- Diferencia de tiempo hasta la positividad.

Basadas en el desarrollo de sistemas de hemocultivos automatizados de lectura continua que permiten la monitorización de la velocidad de crecimiento de hemocultivos cualitativos. Los hemocultivos que parten de un inóculo más grande alcanzarán antes la positividad que los de menor inóculo. Debido a la más alta concentración de microorganismos en un catéter infectado que en sangre periférica, la sangre extraída a través de catéter tendrá un resultado positivo antes que la sangre extraída simultáneamente de vena periférica. Blot et al<sup>45,46</sup> describieron este método y observaron que un hemocultivo extraído a través de un catéter infectado era positivo 120 minutos antes que el extraído por vía periférica (actualmente es el criterio de positividad más ampliamente extendido). Con este criterio conseguían una S de 94% y una E de 91% para detectar BRC. Bouza et al<sup>41</sup> obtienen datos parecidos: S 96,4%, E 90,3%, VPP 61,4%, VPN 99,4%, precisión de 91,2%. En el metaanálisis de Safdar et al<sup>28</sup>, se muestran peores rendimientos aunque aceptables (S 85%, E 81%). Es un método fácil de realizar pero hay que tener en cuenta que las muestras deben contener el mismo volumen de sangre y deben incubarse inmediatamente en el laboratorio de microbiología.

4.- Cultivos superficiales semicuantitativos (de conexiones y piel pericatóter): la cualidad más importante de los estudios de piel pericatóter y conexiones es que tienen un alto VPN, aunque los VPP son bajos<sup>2,34</sup>. Este VPP se puede incrementar si se añade un cultivo del segmento subcutáneo del catéter tirando hacia el exterior unos 2 cm<sup>7</sup>. Para la piel pericatóter se frota con una torunda la piel alrededor del orificio de entrada del catéter en un área de aproximadamente 2-3 cm de radio; para la conexión o conexiones se introduce una torunda de alginato (por su menor tamaño) que se hace circular 2 ó 3 veces por el interior de la misma. Es importante que se cultiven pronto en placas de agar sangre para realizar un recuento semicuantitativo, extendiéndolas sobre el total de la superficie de las mismas. Criterio de positividad: no hay unanimidad en los umbrales para la positividad por los diferentes autores, pero muchos utilizan en sus publicaciones el crecimiento de 15 o más ufc por placa. Bouza et al. consiguen una S de 78,6%, E de 92%, VPP de 61% y VPN de 96,4% para el diagnóstico de BRC<sup>41</sup>.

5.- Cepillado endoluminal: es una técnica de la que se publican resultados discordantes. Consiste en pasar un pequeño cepillo montado sobre una guía metálica por la luz del

catéter hasta cerca del final del mismo y cepillar la pared interior con lo que se arrastrarán entre las cerdas del cepillo los microorganismos presentes adheridos a la capa de fibrina y biofilm; después el cepillo se procesa y se siembra en una placa de agar sangre<sup>3</sup>. Criterio de positividad. Se considera positivo un crecimiento mayor de 100 ufc/mL. Con este umbral Kite et al.<sup>43</sup> notificaron una S del 95% y E del 84%. Este método ha sido criticado por ser poco práctico ya que es preciso disponer de cepillos con guías metálicas de distintos tamaños para adaptarse a cada tipo de catéteres. Además se asocia a diversas complicaciones como arritmias, embolismos y bacteriemias relacionadas con la rotura del biofilm.

#### 6.- Técnicas rápidas:

6.1. Tinción de Gram o naranja de acridina de monocapa de células de la sangre extraída a través del catéter. Es una técnica simple y rápida (requiere unos 30 minutos) para detectar e identificar microorganismos de BRC. Se utilizan 50  $\mu$ L de sangre para cada tinción, extraída a través de la conexión del catéter y tratada con EDTA; la sangre se procesa para lisar los hematíes y se coloca en una citocentrífuga para formar en un portaobjetos una monocapa de leucocitos y microorganismos que luego se tiñen con tinción de Gram o naranja de acridina. Criterio de positividad: la observación de cualquier microorganismo dentro de la monocapa indica positividad. Kite et al.<sup>34</sup> obtienen una S de 96%, E de 92%, VPP 91% y VPN 97% para diagnóstico de BRC. La tinción de naranja de acridina es más fácil de interpretar pero la tinción de Gram permite hacer una identificación preliminar de los patógenos implicados. Muchos de los falsos positivos que se informan con esta técnica (o con la de la tinción directa del catéter comentada anteriormente) corresponden a levaduras vistas al microscopio pero que no crecen en los cultivos; se especula que pudieran corresponder a levaduras del género *Malassezia* que necesita condiciones especiales para su crecimiento<sup>32</sup>. Aunque es un método simple no es muy utilizado en la rutina del laboratorio.

6.2. Tinción de gram de muestras superficiales: piel pericatóter y conexiones. Es un método conservador y barato que ofrece una información microbiológica rápida para la BRC. En el estudio de León et al.<sup>47</sup> se obtienen resultados de S de 80% E 81,9%, VPP 35,3%, VPN 97,1% para el diagnóstico de BRC cuando ambas tinciones se realizan en paralelo. Los resultados negativos de ambos hisopos superficiales descartan con alta probabilidad el catéter como fuente de infección, evitando muchas retiradas innecesarias.

6.3. Diagnóstico molecular: En bastantes ocasiones, particularmente en niños con neoplasias o críticos, los médicos se muestran remisos a tomar muestras de sangre periférica y sólo utilizan la extraída a través del catéter para diagnóstico de BRC, por esa razón es necesario afinar más en los métodos diagnósticos. Algunos autores han utilizado técnicas de PCR a tiempo real cuantitativas que detectan ADNr 16S<sup>48</sup> e identifican el microorganismo por secuenciación en muestras de sangre extraída a través del catéter. Millar et al. encuentran que su técnica tiene un nivel de detección de 10 copias de

genoma/ $\mu$ L de sangre, un nivel de detección demasiado alto que explicaría los episodios con PCR negativa pero cultivo positivo. Aunque la S y E mejoran considerablemente cuando sólo se aplica a catéteres con alta sospecha de infección y con punto de corte de  $>0,5$  pg de DNA bacteriano/ $\mu$ L de sangre.

En definitiva, actualmente existe una gran cantidad de métodos diagnósticos que se adaptan a cada situación clínica concreta permitiendo obtener mucha información en poco tiempo, lo que facilita por parte de los servicios clínicos interesados el manejo y el abordaje terapéutico óptimo para cada momento. Sin embargo, las posibilidades son tantas que para optimizar los recursos del hospital y las técnicas diagnósticas disponibles, el microbiólogo debería liderar la elaboración de protocolos conjuntos basados en árboles de decisión y check lists que permitieran ante cada situación concreta de sospecha de infección, tipo de catéter afectado o situación basal del enfermo, utilizar los métodos más adecuados en cada circunstancia, comenzando por métodos conservadores de diagnóstico rápido y en función de los resultados continuar con otros métodos más complejos, controlando en todo momento la recogida de la muestra ya que ésta es crucial para que el resultado que la microbiología proporcione sea clínicamente válido.

### ¿CUÁLES SON LAS MUESTRAS DE ELECCIÓN?

a) Punta del catéter. La muestra de elección para el cultivo serán los últimos 3-5 centímetros que contienen la punta del catéter (en las puntas cortas de menos de 6 cm se envía toda la longitud). Sin embargo, en los catéteres arteriales pulmonares, el cultivo de la punta del introductor puede ser más rentable que el cultivo de la punta del propio catéter<sup>23</sup>.

b) Segmento subcutáneo del catéter. Durante algún tiempo también se ha recomendado el cultivo del segmento subcutáneo del catéter porque eso incrementaría la sensibilidad del diagnóstico, sin embargo, existen series que demuestran que este tipo de muestras no incrementan significativamente la rentabilidad en el diagnóstico respecto al cultivo de la punta<sup>36</sup>.

c) Hemocultivos. Siempre que se envíe un catéter para cultivo por sospecha de sepsis, se recomienda enviar también 2 ó 3 hemocultivos. Uno de ellos obtenido por vía periférica diferente para tener un diagnóstico de certeza y localizar la fuente de infección. El hemocultivo es la muestra de elección cuando lo que interesa es mantener el catéter<sup>42</sup>.

d) Sangre extraída a través de la conexión para tinción rápida con naranja de acridina o tinción de Gram<sup>49</sup>.

e) Cepillado intraluminal. Se envía el cepillo que se ha utilizado frotando en el interior de la luz del catéter para su siembra. Esta técnica no está exenta de riesgos<sup>28</sup>.

f) Muestras de la piel pericatóter recogiendo con una torunda de un área de 3 cm alrededor del punto de inserción y de la conexión del catéter<sup>41</sup>.

g) Las muestras tomadas con torunda de zonas con obvios

signos de infección localizada (eritema, induración dentro de los 2-3 cm del orificio de entrada) pueden establecer el diagnóstico microbiológico<sup>50</sup>; los cultivos negativos tienen un alto valor predictivo negativo (VPN); y los cultivos positivos pueden indicar infección localizada o sistémica, sobre todo si se aíslan *S. aureus*, bacilos gramnegativos o *Candida* sp.; más difícil es interpretar hallazgos de SCN ya que pueden ser simples comensales.

## INTERPRETACIÓN E INFORME MICROBIOLÓGICO DEL ESTUDIO DEL CATÉTER

El crecimiento de un número significativo de colonias en el catéter, debe correlacionarse con el crecimiento del hemocultivo obtenido por una vía diferente. El microbiólogo debe identificar los aislamientos de hemocultivo y catéter a nivel de especie y hacer estudios de susceptibilidad de ambos para poder correlacionar biotipo y antibiotipo, aunque el método de elección serían los estudios de tipificación molecular que hoy por hoy no se pueden realizar rutinariamente en la mayoría de los laboratorios clínicos. Posteriormente el informe microbiológico debe expresarse cuantitativamente cuando el recuento de las técnicas supera el umbral. Por el contrario, debe informarse como negativo sin referencia a las especies aisladas si los recuentos son inferiores a los umbrales.

En una reciente comunicación presentada por el grupo de Pérez Parra del Hospital Gregorio Marañón, se demostró que la información desde microbiología del resultado del cultivo del catéter indiscriminadamente generó significativamente más gasto por paciente, más días de estancia y más consumo de antimicrobianos que en aquellos casos en los que se informaba el resultado del cultivo cuando había un crecimiento en el hemocultivo<sup>51</sup>.

Cuando el microbiólogo obtiene un cultivo significativo en el catéter pero el hemocultivo es negativo surgen varios interrogantes que el profesional debe aclarar para valorar en todo su contexto el significado de ese aislamiento:

1. ¿El paciente está en tratamiento antibiótico que puede inhibir el crecimiento de la bacteria en el hemocultivo?.
2. ¿Se trata de un paciente de riesgo? (hematológico, trasplantado, inmunodeprimido, etc.).
3. ¿El paciente continúa febril después de la retirada del catéter?

En estas situaciones, el microbiólogo debe conocer bien la situación basal del paciente para emitir el informe definitivo, y el médico debe tener conocimiento de estos aislamientos porque su actuación dependerá de cada contexto. Si el paciente permanece febril, el médico estará obligado a una reevaluación del cuadro y a seguir investigando posibles focos de infección alternativos y extraer nuevos hemocultivos. Por el contrario, si el paciente queda afebril, el médico deberá mantener una actitud expectante con un seguimiento estricto, aunque los microorganismos sean *S. aureus* o *C. albicans*<sup>7</sup>.

En conclusión, del grado de implicación del servicio de microbiología en la infección asociada a catéter en el hospital dependerá, la calidad del diagnóstico, el manejo del paciente y la utilización racional de antimicrobianos. Como en muchas otras ocasiones, el abordaje óptimo de estos procesos patológicos debe realizarse de manera multidisciplinar con una estrecha colaboración clínico-microbiólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crossley K, Matsen J. Intravenous Catheter-Associated Bacteremia: Role of the Diagnostic Microbiology Laboratory App Microbiol 1973; 26:1006-7.
2. Bouza E, Liñares J, Pascual A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéteres intravasculares. Procedimientos en Microbiología Clínica. Editores: Cercenado E, Cantón R. SEIMC 2004.
3. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. Lancet Infect Dis 2007; 7: 645-57.
4. Koh DB, Gowardman JR, Rickard CM, Robertson IK, Brown A. Prospective study of peripheral arterial catheter infection and comparison with concurrently sited central venous catheters. Crit Care Med 2008; 36:397-402.
5. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. Clin Microbiol Infect 2002; 8:295-309.
6. Smuszkiwicz P, Trojanowska I, Tomczak H. Venous catheter microbiological monitoring. Necessity or a habit? Med Sci Monit 2009; 15(2): SC5-8
7. León C, Ariza J; SEIMC; SEMICYUC. Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22:92-101.
8. Lorente L, Jiménez A, Santana M, Iribarren JL, Jiménez JJ, Martín MM, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related bloodstream infection according to the catheter site. Crit Care Med 2007; 35:2424-7.
9. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG; et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR 10):1-29.
10. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Pascau J, Voss A, Desco M. A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study). Clin Microbiol Infect 2004; 10:838-42.
11. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVINHELICS). Informe 2008. GTEI. SEMICYUC.
12. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Muñoz P, Martín Rabadán P, Rodríguez-Crèixems M. An instant procedure to demonstrate catheter-tip colonization may help clinicians. Diag Microbiol Infect Dis 2006; 56: 255-60.
13. Dünser MW, Mayr AJ, Hintenberger G, Lass Flörl C, Ulmer H, Schmid S, et al. Central venous catheter colonization in critically



- ill patients: a prospective, randomized, controlled study comparing standard with two antiseptic-impregnated catheter. *Anesth Analg* 2005; 101:1778-84.
14. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans E. Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infections: how strong is the evidence?. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1053-8.
  15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-85.
  16. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control* 2007; 35:290-301.
  17. Holton D, Paton S, Conly J, Embree J, Taylor G, Thomson W. Central venous catheter-associated bloodstream infections occurring in Canadian intensive care units: a six month cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17:169-76.
  18. Muñoz P, Bouza E, San Juan R, Voss A, Pascau J, Desco M. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 study). *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:843-5.
  19. Van der Kooij TI, De Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, 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; 33:271-8.
  20. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, Álvarez-Moreno C, Mehta Y, Higera F, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 Intensive Care Units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145:582-91.
  21. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). Informe 2007. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
  22. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:700-7.
  23. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45
  24. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2004; 30:1073-80.
  25. Brun-Buisson C. Suspected central venous catheter-associated infection: can the catheter be safely retained?. *Intensive Care Med* 2004; 30:1005-7.
  26. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305-09.
  27. Rello J, Coll P, Prats G. Laboratory diagnosis of catheter related bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:583-8.
  28. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142:451-66.
  29. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999; 354:1504-7.
  30. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheter and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980; 141:781-6.
  31. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 873-7.
  32. Liñares J, Sitges-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 Microb* 1985; 21: 357-60.
  33. Sherertz RJ, Raad II. Three year experience with sonicated vascular catheter culture in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microb* 1990; 28: 76-82.
  34. Cercenado E, Ena J, Rodríguez-Crèixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1990; 150:1417-20.
  35. Slobbe L, el Barzouhi A, Boersma E, and Rijnders BJA. . Comparison of the Roll Plate Method to the Sonication Method To Diagnose Catheter Colonization and Bacteremia in Patients with Long-Term Tunnelled Catheters: a Randomized Prospective Study. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 885-8.
  36. Raad II, Hanna HA, Darouiche RO. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections: is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:566-8.
  37. Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter associated infection by direct gram staining of catheter segments. *N Engl J Med* 1985; 312: 1142-7.
  38. Coutlée F, Lemiex C, Paradis JF. Value of direct catheter staining in the diagnosis of intravascular catheter related infection. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1088-90.
  39. Zufferey J, Rime B, Francioli P, Bille J. Simple method for rapid diagnosis of catheter associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. *J Clin Microbiol* 1988; 26:175-7.
  40. Collignon P, Chan R, Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter related sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147:1609-12.
  41. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincón C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 2007; 44:820-6.
  42. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 2005; 33: 787-91.
  43. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, Fawley WN, Kindon AJL, Thomas D, et al. Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol* 1997; 50: 278- 82.
  44. Liñares J. Diagnosis of catheter related bloodstream infection: conservative techniques. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 827-9.
  45. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche

- A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-9.
46. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354:1071-7.
47. León M, García M, Herranz MA, González V, Martínez A, Castillo F, et al. Rentabilidad diagnóstica de la tinción de gram de piel pericatóter y conexión en la predicción de bacteriemia relacionada con catéter intravascular. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16: 214-8.
48. Millar MR, Johnson G, Wilks M, Skinner R, Stoneham S, Pizer B, et al. Molecular diagnosis of vascular access device associated infection in children treated for cancer or leukaemia. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 213-20.
49. Ferroni A, Moumile K, Pasquier A, Berche P, Colomb V. Evaluation of the gram stain-acridine orange leukocyte cytospin test for diagnosis of catheter-related bloodstream infection in children on long-term parenteral nutrition. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:199-201.
50. Worthington T, Elliot TSJ. Diagnosis of venous central catheter related infection in adult patients. *J Infect* 2005; 51: 267-80.
51. Pérez Parra A, Guembe M, Martín Rabadán P, Muñoz P, Fernández Cruz A, Sanz garcía M, Bouza E. Vascular Catheter Tips From Patients Without Bacteremia/Fungemia Should Not Be Cultured: A Prospective, Randomized Trial . San Francisco Ca. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2009. Abstract K-1231.