

PREVENCIÓN DE LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON
CATÉTER. INFLUENCIA DEL DISEÑO DEL CONECTOR
DESINFECTABLE.

Autora: María Delgado Capel

Directores:

- Josep Anton Capdevila Morell
- Juan Carlos Yébenes Reyes

Tutor: Albert Pahissa i Berga

Departamento de Medicina.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Mataró, 2013.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr Pahissa por su colaboración, interés y tutorización en el correcto desarrollo del proyecto.
- Al Dr. Capdevila, codirector de esta tesis, por ofrecerme la posibilidad de desarrollar este trabajo. Agradezco su confianza, implicación, exigencia y paciencia así como la transmisión de una metódica rigurosa y sistemática.
- Al Dr. Yébenes también codirector de esta tesis por orientarme desde el principio y participar en la elaboración de este proyecto. Agradezco su ilusión y motivación constantes así como su capacidad para contagiarme el entusiasmo por nuestro trabajo.
- A Mateu Serra, Elisabet Palomera, Goretti Sauca y Agustí Viladot por su aportación.
- Al personal de enfermería de las unidades de hospitalización y UCI del hospital de Mataró por su ayuda, paciencia y colaboración.
- A los compañeros del servicio de Medicina Interna, muy especialmente a mis residentes “mayores” : Ramón Boixeda, Javier Fernández, Ester Vendrell y a Roser Icart por acompañarme en este viaje y porque aun hoy me sirven de motivación y ejemplo. Gracias también a Alessandra Gabillo, Nares Arroyo y Leonor Ballester por su ayuda en la realización de los trabajos presentados.
- A mi marido, Boris, por su comprensión, ayuda y paciencia y a Candela por brindarme la ilusión de cada día.
- A mis padres y mis hermanos, por su apoyo. A mi madre dedico un agradecimiento especial por su esfuerzo e ilusión que me han guiado siempre, permitiéndome estudiar medicina y, hoy día, presentar esta tesis.

INDICE

Abreviaturas.....	2
1. Presentación.....	3
2. Estado actual del tema.	
2.1 Indicadores en la monitorización de la bacteriemia relacionada con catéter.....	4
2.2 Etiopatogenia.....	7
2.2.1 Vías de contaminación del catéter.....	7
2.2.2 Interacción catéter-patógeno: el biofilm.....	10
2.2.3 Microorganismos.....	11
2.3 Factores de riesgo.....	12
2.3.1 Relacionados con el paciente.....	12
2.3.2 Relacionados con el catéter.....	13
2.3.3 Relacionados con la manipulación.....	13
2.3.3.1 Via exoluminal.....	13
2.3.3.2 Via endoluminal.....	14
2.4 Terminología.....	16
2.5 Costes.....	18
2.6 Prevención.....	19
2.6.1 Medidas no tecnológicas.....	20
2.6.2 Medidas tecnológicas.....	27
2.7 Conectores desinfectables sin aguja (CSDA). Tipos de conectores....	28
2.7.1 Experiencia previa en el uso de los distintos tipos de conectores.....	32
3 Justificación.....	34
4 Unidad temática: Prevención.....	35
5 Resultados.....	38
6 Discusión.....	42
7 Conclusiones.....	47
8 Artículos.....	48
9 Bibliografía.....	49
10 Anexo I (Tercer artículo).....	70

ABREVIATURAS

BRC: Bacteriemia Relacionada con Catéter

CVC: Catéter Venoso Central

CART: Catéter Arterial

BP: Bacteriemia Primaria

CVP: Catéter Venoso Periférico

CGP: Cocos Gram Positivos

ECN: Estafilococo Coagulasa Negativo

BGN: Bacilo Gram Negativo

CDSA: Conectores Desinfectables Sin Aguja

1. Presentación. Bacteriemia relacionada con catéter vascular y conectores desinfectables sin aguja.

La BRC Es una de las principales causas de infección nosocomial por lo que constituye un problema capital cuyo control y prevención es fundamental en términos de morbilidad y mortalidad.

La implementación de medidas educacionales y/o tecnológicas ha demostrado que un porcentaje importante de las BRC son evitables, habiéndose propuesto el objetivo "cero". En este contexto, la monitorización de las tasas de BRC es una acción esencial en cualquier programa de seguridad y calidad asistencial.

Por otro lado, la utilización de agujas en los equipos de infusión significaba un riesgo para los trabajadores sanitarios al incrementar el riesgo de exposición a líquidos biológicos por punción, por lo que se prohibió la utilización de agujas con este fin. La incorporación de conectores sin aguja ha sido objeto de controversia en este sentido al haberse asociado a resultados dispares en cuanto a su papel protector o inductor de colonización endoluminal en los catéteres vasculares.

2. Estado actual del tema.

2.1 Indicadores en la monitorización de la bacteriemia relacionada con catéter

Conocer la situación de cada centro hospitalario es la primera premisa para detectar el problema y valorar la idoneidad de las medidas de prevención o la necesidad de implementar programas de corrección. Para ello es necesario medir las tasas de BRC y compararlas con cifras estándar de referencia consideradas como aceptables. La comparación de tasas entre distintos centros puede resultar compleja teniendo en cuenta los numerosos factores que influyen en su incidencia, como tipo de unidad, tipo de paciente, tipo de catéter, etc así como la gran diferencia que existe entre indicadores utilizados para monitorizar las infecciones relacionadas con catéteres en los distintos estudios ⁽¹⁻⁶⁾. Se presentan diferencias relevantes tanto en el numerador abarcando desde retirada por sospecha clínica, colonización o bacteriemia sin foco (bacteriemia primaria), como en el denominador (número de enfermos, días de catéter, días de estancia, etc.)

Así, en función del numerador y del denominador que utilicemos la misma realidad puede ser expresada de diferentes maneras:

Según datos del estudio ENVIN UCI 2012⁽⁷⁾ la tasa de utilización de catéter venoso central (CVC) definido como días de CVC/ total de estancias es de 0.77. La tasa de utilización de CVC y/o catéter arterial (CART) es de 1.26 por estancia. Esto, para un mismo número de infecciones (170 BRC y 161 bacteriemias primarias, BP) en un mismo número de pacientes (19521) hace que la tasa sea:

BP + BRC / pacientes de UCI: 1.7/100

BP + BRC / estancias de UCI: 2.14/1000

BP + BRC /1000 días de catéter (días CVC + días C ART): 1.7/1000

BP + BRC /1000 días de catéter (con CVC ó C ART): 2.79/1000.

En datos proporcionados por el National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) de Estados Unidos⁽⁸⁾ se mostraba que la bacteriemia primaria, incluyendo las asociadas a catéter, era la tercera causa de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos medicoquirúrgicas, tras la neumonía nosocomial y la infección urinaria, y que el 87% de estas bacteriemias primarias ocurrían en pacientes portadores de un CVC.

En Europa, también en datos del estudio ENVIN-HELICS UCI 2012⁽⁷⁾ la tasa de BRC solo para CVC en UCI es de 2.79/1000 días de catéter, entendiendo esta tasa como número de bacteriemias primarias y asociadas a catéter / Total días con CVC. Esta tasa expresada respecto al total de estancias hospitalarias, es de 2.14/1000 estancias⁽⁷⁾.

La conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC 2002 sugirió para los CVC no impregnados e insertados en UCI una incidencia menor a 6 por mil días de catéter. Actualmente los indicadores de seguridad están en 4/1000 días de cateterización⁽⁹⁾. Según el estudio EPINE 2011, la BRC oscila entre 1.5 y 2.2 episodios por 1000 pacientes hospitalizados en nuestro país siendo la primera causa de bacteriemia nosocomial⁽¹⁰⁾.

La tasa de incidencia de BRC varía también según el tipo de paciente portador del catéter, el tipo de UCI, tipo de unidad asistencial⁽¹¹⁾, etc. Maki et al definen valores por encima de los cuales la tasa objetivada para cada centro se considera desproporcionada, dando una tasa de 2.7/1000 días de catéter para CVC⁽¹⁾.

La mayoría de estudios refieren sus datos a las unidades de cuidados intensivos donde clásicamente el uso de catéteres era más extendido. Sin embargo hoy día el uso de estos dispositivos se ve cada vez con más frecuencia en las unidades de

hospitalización. Así varios estudios muestran tasas de BRC hospitalarias mucho mayores en unidades de hospitalización convencional que en las UCIs de dichos hospitales⁽¹²⁾ o tasas similares con una ratio de utilización de catéter mucho menor⁽¹³⁾. Respecto a este hecho destacamos la importancia del primer trabajo presentado, en el que la importancia de la medición de la tasa de BRC en base al riesgo real de la misma, esto es, días de catéter cuyo control se realiza por seguimiento prospectivo, determina mejor conocimiento de tasas ya que tiene en cuenta la tasa de cateterización de cada unidad.

El programa VINCat⁽¹⁴⁾ es un programa institucional de vigilancia de las infecciones nosocomiales desarrollado en el ámbito de las instituciones sanitarias de Cataluña. En el programa se incluye la vigilancia de diferentes componentes, entre los que se encuentran las bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres venosos realizando monitorización sistemática de los episodios de bacteriemia valorando cada caso a partir del dato de hemocultivos positivos del paciente. Se recogen las tasas de BRC según el tipo de catéter y referido al total de estancias hospitalarias. En el año 2011 esta tasa fue de 0.18/1000 estancias para CVC.

Además según los resultados de este estudio presentando los datos globalmente para los años 2007-2010 se describen diferentes tasas de BRC según el tamaño del hospital así como del tipo de catéter⁽¹⁵⁾. La tasa de BRC para CVC varía de 0.29 episodios/1000 días de estancia en los hospitales de más de 500 camas, 0.14 episodios/1000 días de estancia en los de 200 a 500 camas y de 0.05/1000 días de estancia en los de menos de 200 camas (Tabla 1).

Hospitales más grandes y de mayor complejidad presentan tasas mayores de BRC, siendo en éstos también en los que más se ha objetivado reducción de tasas gracias a estrategias de prevención⁽¹⁵⁾. En relación a los catéteres venosos periféricos (CVP) destaca el hecho de que no existen grandes diferencias entre hospitales en relación a su tamaño.

Tabla 1.- Incidencia acumulada de bacteriemias por catéter venoso central (CVC) y catéter venoso periférico (CVP) por 1000 pacientes/estancias hospitalarias.

Tamaño del hospital	CVC x 1000 pac/día	CVP x 1000 pac/día	Global
>500 camas	0.29+/-0.15	0.05+/-0.04	0.38+/-0.18
200-500 camas	0.14+/-0.08	0.04+/-0.04	0.18+/-0.10
<200 camas	0.05+/-0.05	0.04+/-0.05	0.10+/-0.07

Tomado de Informe Vincat, 2011 ⁽¹⁴⁾.

CVC, catéter venoso central; CVP catéter venoso periférico.

2.2 Etiopatogenia

La BRC es aquella bacteriemia que tiene origen en microorganismos que han colonizado previamente algún segmento del catéter.

Para ello es preciso que el microorganismo alcance la superficie del catéter, interactúe con ella y sea capaz de multiplicarse (colonización) para poder posteriormente diseminarse y causar infección. No todos los microorganismos poseen las mismas capacidades para producir colonización del catéter y existen una serie de factores de riesgo favorecedores, tanto del paciente como del catéter y su manipulación.

2.2.1 Vías de contaminación del catéter

La contaminación de las superficies endo y/o exoluminal de un catéter se produce por diferentes mecanismos⁽¹⁶⁾ mostrados esquemáticamente en la figura 1.

- Contaminación exoluminal:

A través de la piel con progresión pericatéter: la inserción del catéter implica la pérdida de integridad de la barrera cutánea. La falta de asepsia durante la inserción o el mantenimiento inadecuado del punto de inserción o bien durante utilización del catéter puede facilitar la infección del tejido subcutáneo que circunda el catéter y provocar la colonización de su cara exoluminal.

- Contaminación endoluminal:

- A través de las conexiones. La conexión es una fuente relevante de colonización de los catéteres endovasculares sobre todo a partir de la primera semana ⁽¹⁷⁾. Una inadecuada manipulación de la conexión en la infusión de líquidos, o en el recambio de los equipos de infusión facilita la contaminación.

- A través de la infusión de líquidos contaminados en su preparación (nutriciones parenterales totales, NPT y las sustancias de alto contenido lipídico).

- Colonización hematológica: por la bacteriemia generada desde un foco séptico previo que facilita la colonización a distancia del catéter.

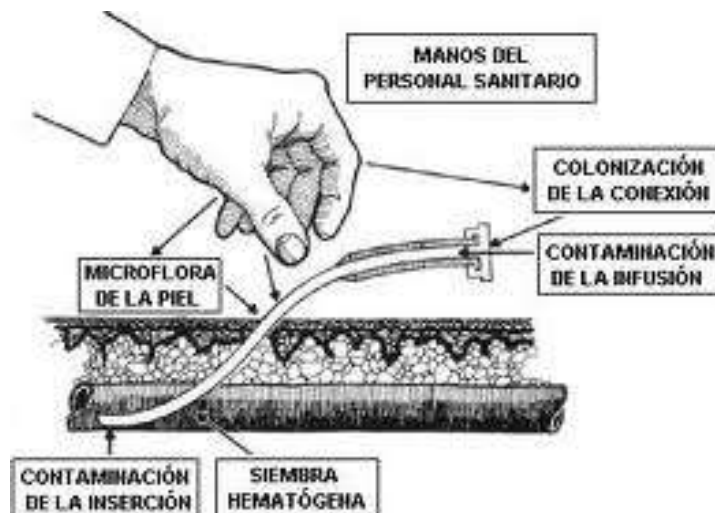


Figura 1. Posibles vías de colonización del catéter. Tomado de Maki.

La importancia de cada uno de estos mecanismos ha sido motivo de discusión.

Inicialmente, se proponía únicamente la vía exoluminal como responsable, por la progresión de los microorganismos desde el punto de inserción.

Sin embargo posteriormente se ha demostrado que la vía endoluminal cobra importancia a medida que aumenta el tiempo de inserción del catéter. La colonización establecida en los primeros días de la colocación de un catéter (< 8 días) se debe, en un 70-90% de los casos, a microorganismos que migran desde la piel hasta la superficie intravascular del catéter. La vía intraluminal, en la que las bacterias acceden por el interior del catéter desde la conexión, está involucrada en el 10-50%, la vía hematológica en el 3-10% de los casos y el uso de fluidos contaminados en menos del 3% ⁽¹⁸⁾. En el caso de catéteres colonizados de una duración superior a los 8 días, la importancia de la vía endoluminal se incrementa (66%) respecto la extraluminal (25%), lo que se relaciona con el mayor número de manipulaciones de las conexiones ⁽¹⁹⁾.

Liñares et al demuestran cómo en un grupo de catéteres con una inserción media de 20 días, la conexión es el punto por donde penetran los microorganismos posteriormente aislados en la punta del catéter en un 70% de las BRC, mientras que la piel, la infusión de nutrición parenteral total (NPT) y la diseminación hematológica provocan un 10% ⁽²⁰⁾.

En el estudio multicéntrico español (EME) ⁽²¹⁾ se realizaron cultivo de catéter, frotis de piel y conexiones, cultivo de líquidos de infusión y dos hemocultivos. De los catéteres infectados, en el 33.3% los microorganismos provenían de la piel, 19.1% de piel y conexiones, 16.1% de conexiones y en un 4.1% del líquido de infusión.

Con metodología similar en el estudio de Cercenado ⁽²²⁾, se objetiva la vía cutánea como principal hasta en un 71% de los episodios de BRC, en catéteres con inserción media de 8 días.

El estudio realizado por Atela et al⁽¹⁷⁾ en que se tomaron frotis diarios de piel y conexiones encuentra colonias en la punta del catéter que han estado en días previos en la conexión o en la piel pero que no se hallaban en el momento de la retirada del catéter, afirmando que el proceso de colonización de piel y conexiones es un proceso dinámico y no constante durante la vida del catéter.

La formación de biofilm en las superficies interna y externa del catéter fue similar en catéteres implantados menos de 10 días, mientras que esta frecuencia fue de 2/1 comparando superficie interna/externa al observar por microscopia electrónica catéteres de más de 10 días de evolución⁽²³⁾. Por tanto, el predominio de una u otra vía depende del tiempo de duración de los catéteres. Así, a mayor tiempo de implantación del catéter, más importante es el papel de la conexión y la vía endoluminal en la patogenicidad de la BRC^(17,21,24,25).

Conocer estos mecanismos fisiopatológicos es importante a la hora de establecer sistemas de prevención, ya sea en la estricta desinfección y técnica aséptica en la inserción (mecanismo exoluminal) o en la protección y manipulación de las conexiones (mecanismo endoluminal).

2.2.2 Interacción catéter-huésped-patógeno. Biofilm.

El biomaterial de los catéteres predispone a la colonización bacteriana por un mecanismo inicial de interacción hidrofóbica y de adherencia bacteriana posterior favorecida por diversas sustancias. Se genera así el *biofilm*, una colonia bacteriana organizada y funcionalmente heterogénea incluida en una matriz proteica producida por las propias bacterias y adherida a la superficie del catéter⁽²⁶⁾.

Los microorganismos, especialmente *S. epidermidis* y otras especies de estafilococos, forman de esta manera biocapas bacterianas mediante la producción de esa sustancia mucosa extracelular (*slime*) que les recubre y protege de los mecanismos de defensa del huésped y de los antimicrobianos⁽²⁷⁾ siendo ésta la principal peculiaridad del biofilm

ya que perpetúa la presencia de bacterias en la superficie del catéter y asegura su supervivencia.

Dentro de esa matriz las bacterias crecerían de dos formas, una sésil, clínicamente silente y otra planctónica, liberándose al torrente circulatorio y provocando la diseminación y producción de cuadros sépticos ⁽²⁸⁾.

Las concentraciones de antibiótico que se requerirían para eliminar las bacterias en crecimiento sésil serían de 100 a 1000 veces superiores que para las que están en fase planctónica ⁽²⁹⁾. Ello es importante a la hora de establecer estrategias terapéuticas tanto antibióticas como de otro tipo, para la descolonización del catéter si se considera procedente ^(30,31).

2.2.3 Microorganismos

La gran mayoría de las BRC están causadas por cocos gram positivos (CGP). Los estafilococos coagulasa negativos (ECN) son los más frecuentes, sobre todo *Staphylococcus epidermidis*, por formar parte de la flora cutánea y tener gran capacidad de adherencia a superficies plásticas ⁽³²⁾.

Especial importancia tiene el *Staphylococcus aureus* por la mayor virulencia y agresividad de los cuadros de infección que produce ⁽³³⁻³⁶⁾.

Otros microorganismos frecuentes son *Enterococcus spp*, *Candida spp* y bacilos gram negativos (BGN) (*Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias)

En datos del estudio ENVIN-HELICS UCI 2012⁽⁷⁾ los microorganismos más frecuentes *S. epidermidis* (22.6%), ECN (9.28%) y *Enterococcus faecalis* (8.99%).

Los microorganismos principalmente responsables de la contaminación a través del punto de inserción serían los microorganismos colonizadores de la piel, CGP como *S. epidermidis* o *S. aureus*.

A través de las conexiones y transmitidos por la manipulación de personal sanitario, están además de CGP, los BGN no fermentadores y levaduras.

Los microorganismos más frecuentemente implicados en la infección a través de líquidos de infusión son *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* y *Serratia spp*⁽²⁹⁾.

2.3 Factores de riesgo

2.3.1 Factores de riesgo intrínsecos: relacionados con el paciente

Varios estudios demuestran que pacientes con mayor nivel de gravedad presentan más infecciones nosocomiales que otros más leves ⁽⁷⁾.

En el estudio ENVIN UCI 2012 los principales factores de riesgo asociados a BRC fueron tratamiento antibiótico (97.08%), ser portador de sonda urinaria (94.5%), ventilación mecánica (88.6%) y nutrición parenteral total NPT (35%) ⁽⁷⁾.

Otros factores de riesgo destacados fueron inmunosupresión (13.6%), inmunodepresión (3.9%) y neutropenia (4.22%). También influyen otros factores específicos del paciente como edad, malnutrición y alteración de la barrera cutánea ⁽³⁷⁾. Además algunos estudios han descrito factores como la presencia de neoplasia sólida, de diabetes mellitus o tratamiento con corticoides⁽³⁸⁾.

Si bien estos factores pueden influir en la aparición de BRC, son poco modificables y por ello ofrecen pocas posibilidades de corrección. Son importantes sobre todo porque implican un conocimiento epidemiológico de cada centro para el análisis de cada hospital en concreto.

2.3.2 Factores de riesgo extrínsecos: relacionados con el catéter

- Factores de riesgo relacionados con el material y diseño del catéter

La capacidad de adherencia de los distintos microorganismos es diferente según el material del que está compuesto el catéter ^(39,40). La mayoría de los catéteres que se comercializan actualmente son de poliuretano. Otros materiales son teflón, silicona, clorhidrato de polivinilo o polietileno. Algunos estudios han documentado menores tasas de BCR con catéteres de teflón y poliuretano que con los de polietileno o clorhidrato de polivinilo ⁽⁴¹⁾. En cuanto a los catéteres de silicona no está claramente demostrado su papel aunque en algún estudio parecen favorecer la adhesión bacteriana ^(42, 43).

En cuanto a la importancia en el diseño inicialmente se atribuyó a los catéteres multilumen un mayor riesgo de BRC por estar sometidos a mayor número de manipulaciones y de conexiones. Sin embargo además de aportar la ventaja de disponer de varios accesos, evitando lesionar la barrera cutánea varias veces, varios estudios han demostrado un riesgo similar que el de los catéteres monolumen y en cualquier caso inferior al que supondría el mismo número de luces por accesos endovasculares diferentes ^(44,45,46).

2.3.3 Factores de riesgo relacionados con la manipulación del catéter

2.3.3.1 Vía exoluminal

- Factores de riesgo relacionados con la inserción del catéter

La gran mayoría de los estudios coinciden en que la aparición de BRC es menor si se inserta el catéter en vía subclavia, seguido de la vía yugular y de la femoral ^(44,47,48). La presencia de orificios naturales cercanos al punto de inserción facilita la colonización de la piel aumentando el riesgo de infección en caso de vías femorales y yugulares.

La experiencia de personal sanitario o la dificultad de la inserción también se han descrito como factores de riesgo de infección ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ .

Además la inserción en condiciones deficientes de asepsia favorece también la aparición de BRC. El recambio por guía de un catéter es útil porque reduce el riesgo de complicaciones mecánicas⁽⁵²⁾ aunque no debe utilizarse cuando se sospeche infección, pues utilizar el mismo trayecto mediante una guía facilita la colonización del nuevo catéter.

Algunos estudios han demostrado que la tunelización no reduce la tasa de BRC cuando se utiliza la vía subclavia⁽⁵³⁾ mientras otros si presentan esta disminución cuando se accede por vía yugular o femoral^(54,55) .

- Factores de riesgo relacionados con la manipulación del catéter

El tiempo de cateterización se ha demostrado como uno de los factores de riesgo más importantes ⁽⁵⁶⁾. A pesar de ello no se ha podido demostrar que el aumento de frecuencia de recambio de equipos de infusión permita reducir la incidencia de BRC aunque hay algunos estudios cuyos datos apuntan en esta dirección⁽³⁸⁾ .

El número de manipulaciones del catéter facilita la entrada de microorganismos y por lo tanto aumenta el riesgo de colonización^(57,58) .

2.3.3.2 Vía endoluminal. Importancia de las conexiones.

Varios estudios demuestran la importancia de la conexión del catéter como origen de la colonización del mismo. La manipulación incorrecta de las conexiones favorece el paso de microorganismos a la luz del catéter y puede ser motivo de colonización endoluminal, pudiendo generar bacteriemias o candidemias relacionadas con el catéter.

Así, la colonización como fuente potencial de BRC se ha objetivado claramente en varios trabajos^(25,59-62) , proponiéndose su monitorización en algún caso para identificar

los pacientes que podrían beneficiarse de una descontaminación así como de otras medidas preventivas a la vez que determinar si es el catéter la principal puerta de entrada para la BRC ⁽⁵⁹⁾.

El aumento en las tasas de BRC registrado en relación a los conectores desinfectables sin aguja (CDSA) se ha atribuido entre otras causas al desconocimiento que tenía el personal sanitario del uso apropiado del conector⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. En este sentido la familiarización por parte del personal de enfermería con los nuevos dispositivos es una pieza clave para su correcta utilización y optimización del recurso.

Varios estudios han demostrado que los programas educacionales, mantenidos y repetidos en el tiempo pueden mejorar las tasas de BRC en los centros hospitalarios, no solo a nivel de conocimiento del dispositivo y seguimiento de las recomendaciones del fabricante sino también respecto a prácticas para su correcto cuidado, mantenimiento y retirada^(63, 64,66-68).

Por otra parte la inclusión del propio personal de enfermería no sólo en los programas educativos sino en la monitorización de tasas y en un proceso de feed-back al resto de personal sanitario se ha demostrado igualmente importante⁽⁶⁵⁾.

Se desconoce si hay alguno de los distintos tipos de conectores que tenga una efecto barrera superior al de los demás. La incertidumbre al respecto es aún mayor en situaciones de práctica clínica habitual, donde el incumplimiento de la desinfección del conector como paso previo a su manipulación puede acentuar aun más estas diferencias vinculadas al diseño de los mismos.

2.4 Terminología

La diversidad de términos a la hora de calcular las tasas de BRC tanto en numerador como denominador explica la disparidad de tasas objetivadas en distintos estudios.

Los conceptos desarrollados en este trabajo, se explican a continuación, contrastados con la opinión de varios autores ^(16,69,70) .

Otros conceptos y definiciones están recogidos en la bibliografía disponible ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾

- Catéter colonizado: crecimiento significativo (>15 unidades formadoras de colonias, ufc) de un microorganismo en el cultivo por rodamiento de la punta del catéter sin signos clínicos de infección.

- Catéter infectado: cultivo de catéter positivo en presencia de signos de infección.

- Infección local:

- Infección del punto de inserción: exudado purulento en el punto de inserción en ausencia de bacteriemia.
- Sospecha de infección en el punto de inserción: eritema o induración alrededor del punto de inserción en ausencia de supuración purulenta o bacteriemia relacionada.

- Infección sistémica:

- Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica ante un proceso infeccioso, con dos o más de los siguientes signos:
 - Temperatura >38° o <36°
 - Frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto
 - Frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto

- Leucocitosis >12000/mm³ o >10% de formas inmaduras o leucopenia <4000/mm³.
- Bacteriemia relacionada con catéter: crecimiento significativo del mismo microorganismo en el cultivo de un segmento del catéter (>15 ufc) y en el hemocultivo por punción periférica.
- Probable sepsis relacionada con catéter: sepsis con hemocultivos negativos que se soluciona al retirar un catéter colonizado o con infección local.
- Sepsis relacionada con catéter: BRC en presencia de sepsis.
- Dias de estancia: Número de días de permanencia en el hospital de un paciente ingresado; abarca los días comprendidos entre la fecha de ingreso y de alta hospitalaria.
- Dias de cateterización: número total de días de inserción de un catéter.
- Dispositivos:
 - Catéter venoso central: catéter insertado en una vena subclavia, yugular o femoral percutáneamente con o sin tunelización para la administración de fluidos, medicación, nutrición parenteral o terapias de sustitución renal.
 - Catéter venoso central de inserción periférica: catéter insertado percutáneamente en una vena del antebrazo cuyo extremo distal alcanza las cavidades cardíacas derechas.
 - Conexión: punto de unión entre catéter y equipos de infusión mediante un conector desinfectable sin aguja o un tapón convencional.
 - Catéter venoso periférico: catéter de corta o media longitud insertado percutáneamente en una localización periférica, normalmente brazo o antebrazo.

- Conector desinfectable:
 - o De presión positiva: conector en el que durante la conexión de la jeringa o sistema de infusión hay retorno de la sangre dentro del dispositivo y luego al desconectar se desplaza el líquido al espacio intravascular.
 - o De presión neutra: durante la conexión y desconexión de la jeringa o sistema de infusión al conector no hay retorno de sangre al dispositivo

2.5 Costes

La bacteriemia nosocomial se ha asociado a morbilidad y mortalidad importantes, con una mortalidad atribuida entre 20 y 36% según los estudios y un aumento de la estancia hospitalaria entre 6 y 12 días⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾.

En EEUU se ha descrito gran variabilidad de costes por las diferentes metodologías de medición. En un estudio que agrupó UCIs y servicios hospitalarios el coste estimado de la bacteriemia nosocomial fue de 20647 dólares⁽⁷⁹⁾. En otros estudios la estimación osciló entre 33000 y 44000 dólares en UCIs convencionales, entre 54000 y 75000 dólares para UCI quirúrgicas y alrededor de 49000 dólares para UCI pediátricas⁽³⁷⁾.

En un informe reciente del CDC se encontró una reducción del 58% en los episodios de BRC entre 2001 y 2009 lo que supuso un ahorro de 1.8 billones de dólares⁽⁸⁰⁾.

En algunos trabajos los incrementos de costes atribuibles a bacteriemias oscilan entre 12000 y 15000€ aproximadamente⁽⁸¹⁾ debido fundamentalmente al aumento en el consumo de recursos.

En el estudio ENVIN-UCI la mortalidad atribuible a la BRC + bacteriemia primaria (BP) en global fue de 9.4%, porcentaje superior en el caso de presentación de la BRC después del séptimo día de ingreso (14.4%), si el microorganismo causante eran hongos (27.5%) u otros catalogados de alto riesgo (13.9%) o si la escala APACHE II al ingreso en UCI era inferior a 20 puntos. Valorando sólo la BP la mortalidad atribuible

fue de 12.4%. El incremento medio en la estancia en UCI de los pacientes con BRC fue de 13 días ⁽⁸²⁾.

En un estudio descriptivo y retrospectivo realizado en un hospital terciario en Barcelona, se describió el incremento de costes de los pacientes con algún episodio de bacteriemia nosocomial (BN) respecto al coste de los pacientes con la misma patología que no la presentaron analizando los ingresos durante un período de tres años⁽⁸³⁾. El catéter fue el foco más frecuente de bacteriemia, con un coste incremental medio de 18078 €. Durante el período analizado el coste incremental medio de todas las hospitalizaciones de pacientes con bacteriemia nosocomial fue de 14735 €, para bacteriemias por CGP, 10051 € para bacteriemias por BGN y de 37962 € para las funguemias. El paciente con un episodio de bacteriemia originó por término medio un incremento en el coste habitual de la atención de entre 8801 y 14735 €, con un coste global para el hospital de entre 7 y 9 millones de euros en este período⁽⁸³⁾.

2.6 Prevención

La prevención de la BRC puede requerir tanto cambios en las prácticas habituales de uso y manipulación de catéteres como la implementación de programas multifactoriales para mejorar las medidas de control de infecciones en relación con la inserción y el cuidado de los mismos⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾. Se reconoce cada vez más que el uso de los “checklist” en la inserción de los CVC por sí solo no es suficiente para evitar la BRC. Estos esfuerzos deben ser reforzados por la educación, el control de la aplicación de las medidas, programas de feedback al personal directamente implicado en el control de la BRC, fomentar el trabajo en equipo y la mejora de la cultura de la seguridad global en salud.

Clásicamente se han planteado estrategias de prevención en pacientes de UCI, por ser esta población la de mayor riesgo y la más sometida al uso de CVC. Sin embargo en los últimos años hemos asistido a un incremento cada vez más importante de la presencia de estos dispositivos en las unidades de hospitalización convencional, lo que obliga a plantear estas actuaciones también fuera de una UCI ⁽⁸⁹⁻⁹²⁾ más aún cuando también se ha producido en los últimos años un número creciente de episodios de bacteriemia por catéter periférico, cuya importancia no ha recibido toda la atención que probablemente merece ⁽⁹³⁾.

2.6.1 Formas de Prevención. Medidas no tecnológicas.

Las medidas de prevención de BRC han tenido durante mucho tiempo un papel destacado contra las infecciones nosocomiales. Los esfuerzos iniciales se centraron en el cuidado de la inserción de los catéteres. Más recientemente, los esfuerzos se han ampliado más allá de las prácticas de inserción. Se incluyen prácticas basadas en el adecuado mantenimiento de los catéteres así como métodos para reforzar una cultura de seguridad a fin de aplicar y mantener en el tiempo las medidas de seguridad.

Recientemente, el CDC ha informado que en EE.UU. las tasas de BRC en UCI se redujeron un 32% con respecto a la tasa esperada en el año 2010. Además el ratio de infección estandarizado (SIR, standardized infection rate en sus siglas en inglés) durante 2010 disminuyó significativamente (SIR 0,684, 32% de reducción en BRC) en comparación con 2009 (SIR 0,854, el 15% reducción en BRC), lo que sugiere que no sólo se sostiene rendimiento, sino que también es posible una mejora continua gracias a las estrategias puestas en marcha ⁽⁹⁴⁾.

Las últimas guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) ⁽⁹⁵⁾ resumen las principales estrategias preventivas en algunos puntos básicos: educación y formación

de personal sanitario, máximas medidas de barrera durante la inserción del catéter, desinfección de la piel con clorhexidina y evitar recambios rutinarios innecesarios.

En la Tabla 1 se recogen resumidas las principales medidas de prevención de BRC para CVC con el nivel de evidencia que las soporta.

Tabla 1. Medidas específicas para la prevención de la bacteriemia relacionada con catéteres venosos centrales (cita)

- El personal sanitario involucrado en la inserción y el mantenimiento de catéteres vasculares, debe estar perfectamente capacitado y entrenado en el manejo de las medidas generales de prevención de las infecciones asociadas (AI).
- Es recomendable la puesta en marcha de paquetes de medidas extrapolados del programa “bacteriemia zero” para disminuir la tasa de infecciones asociadas al manejo de dispositivos intravasculares (AI).
- La antisepsia cutánea se debe realizar siempre antes de la inserción de un catéter utilizando de forma preferente una solución alcohólica al 2% de gluconato de clorhexidina (AI).
- La higiene de manos es imprescindible para la inserción, mantenimiento y reemplazamiento de cualquier catéter con independencia del uso de guantes (AI).
- Se recomienda el empleo de métodos de barrera que garanticen una máxima esterilidad (guantes estériles, bata, mascarilla, gorro y un amplio paño estéril que cubra la mayor parte del campo posible) para la canalización de CVC, CCCIP y catéteres arteriales (AI).
- Limpiar los puertos de inyección con povidona iodada, clorhexidina 2% ó alcohol 70% antes de cada uso del sistema y acceder a los conectores sólo con dispositivos estériles (AI).
- El riesgo de colonización o infección aumenta con el grado de manipulación de las conexiones y no necesariamente por el número de luces del catéter (AI). En pacientes con catéteres multilumen, la correcta manipulación de las luces en uso, así como el sellado del resto de luces sin uso, se asocia a una menor incidencia de infección; recomendándose por tanto el sellado de las luces no usadas (AII).
- Los catéteres recubiertos de antisépticos y antimicrobianos disminuyen el número de infecciones en CVC de corta duración (AI).
- El “sellado” con antimicrobianos disminuye de manera significativa las bacteriemias asociadas a CVC de larga duración (AI). El empleo de estas soluciones debe estar limitado a CVC de larga duración con dificultades para el control de las infecciones y/o accesos vasculares complicados (BII).
- No se recomienda los cambios programados de CVC para prevenir episodios de infección (AII).

Entre paréntesis el grado de recomendación (de mayor a menor: AI, AII, BII)

2.6.1.1 Programas educacionales / Formación

Los programas de vigilancia de infección nosocomial permiten identificar las infecciones más frecuentes y adoptar las medidas preventivas necesarias mejor dirigidas.

En un estudio reciente Umscheid et al muestran que hasta un 70% de los episodios de BRC podrían ser prevenidos mediante estrategias basadas en las evidencias conocidas actualmente⁽⁹⁶⁾.

Son muchos los trabajos que recientemente demuestran que implementar sistemáticamente estrategias de prevención basadas en el entrenamiento y educación del personal sanitario es eficaz en la prevención y control de la BRC ^(85,97-99). Es fundamental su familiarización tanto con el problema de la BRC como con el manejo de los catéteres y conectores para conseguir una mayor adherencia a las recomendaciones del fabricante de dispositivos varios y con ello un control de tasas ⁽¹⁰⁰⁾.

Asimismo se han descrito variaciones de tasas de BRC también relacionadas con la variación en la composición de los equipos de enfermería, de forma que a mayor recambio de personal, mayor tasa de bacteriemia tratándose en este caso de bacteriemia primaria ⁽¹⁰¹⁾.

Estos programas educacionales y de formación proponen un enfoque integral de la prevención de BRC que incluye varios elementos clave.

Los más relevantes por su sencilla aplicación y clara eficiencia serían: mejorar el lavado de manos, precauciones de barrera completas en la inserción del catéter, limpieza de la piel con clorhexidina, evitar la vía femoral siempre que sea posible, pronta eliminación de catéteres innecesarios, elección de la vía subclavia como lugar más seguro de inserción, desinfección previa a la manipulación y evitar retiradas innecesarias ⁽⁸⁵⁾, todo ello en el marco de un programa de educación del personal

sanitario. Varias publicaciones en los últimos años describen el éxito de experiencias con este tipo de estrategia multifactorial ^(84, 85, 87,95, 102-106).

En algunos trabajos se ha valorado con especial importancia la implicación directa del personal de enfermería en el control de tasas a modo de feed-back al equipo de trabajo ^(65,85).

Estos programas de formación inciden además en la necesidad de mantener en el tiempo el control sobre la manipulación del catéter y su cuidado. En un estudio realizado en un hospital de veteranos en EEUU demostraron reducción de la tasa de BRC mediante la implementación de prácticas basadas en la evidencia para el mantenimiento de los catéteres, en un escenario en el que el cumplimiento de las prácticas de inserción ya era alto, pero la tasa de BRC se mantenía por encima del punto de referencia nacional⁽¹⁰⁷⁾. Después de la implementación de estas prácticas de mantenimiento, la tasa de disminución de BRC fue de 5.7 a 1.1 infecciones por cada 1000/días de catéter ⁽¹⁰⁷⁾.

Recientemente, Cherry et al ⁽¹⁰⁸⁾ mostraron una significativa reducción de la tasa de BRC (3,6 a 2,3 por 1000 días de catéter,) después de aplicar un programa de formación y capacitación de personal sanitario.

Otro estudio reciente determinó que una web basada en cursos de capacitación sobre la prevención de BRC aumentó el conocimiento de los médicos sobre el tema de forma importante y gran parte de este conocimiento se conservó después de 3-4 meses, basado en los resultados de pruebas preliminares y posteriores a la formación ⁽¹⁰⁹⁾.

Estos varios estudios que demuestran un control adecuado de tasas de BRC han hecho plantear el objetivo de tasa cero de BRC como un objetivo alcanzable. En EEUU el Health and Human Services ha establecido el objetivo de 75% de reducción de la tasa de bacteriemia de 5 años ⁽¹¹⁰⁾.

En nuestro país, y siguiendo el modelo de prevención liderado por Pronovost ⁽⁸⁵⁾ en el estado de Michigan, se realizó en colaboración con el ministerio de sanidad un estudio piloto con el objeto de comprobar la viabilidad de dicho programa en nuestro medio.

Los resultados mostraron una reducción de la densidad de incidencia de BRC alrededor del 50%. El programa estaba basado en 2 brazos: 1) STOP BRC, con medidas específicas y estandarizadas relacionadas con la inserción y manejo de los CVC y 2) PLAN DE SEGURIDAD INTEGRAL, con medidas dirigidas a promover la cultura de seguridad en el trabajo diario. La DI de BRC global del periodo fue < 3 episodios x 1000 días de CVC en la práctica totalidad de los hospitales participantes ⁽¹¹¹⁾.

2.6.1.2 Factores barrera en inserción

Medidas barrera

El lavado de manos con preparados de base alcohólica ha concentrado una atención especial entre las principales medidas barrera para realizar una técnica de inserción totalmente aséptica. Sigue siendo la medida más eficaz para la prevención y control de las infecciones nosocomiales y aún más, en aquellas relacionadas con procedimientos invasivos ⁽¹¹²⁾. El empleo de métodos de barrera completa en la inserción de catéteres centrales ha demostrado reducciones significativas de las tasas de BRC ^(113,114) y de infección del punto de inserción ⁽¹¹⁵⁾. Las guías del CDC no consideran la necesidad de máximas precauciones de barrera para la inserción CVP excepto los guantes, que pueden ser no estériles si no se vuelve a palpar la zona de inserción una vez desinfectada. Un buen lavado de manos podría ser suficiente en estos casos ⁽²¹⁾. No se recomienda la realización de incisiones en la piel para facilitar la canalización venosa, no disminuye el número de complicaciones infecciosas y se aumenta el tiempo de inserción ^(116,117).

En cuanto al lugar de inserción, en los últimos años se han publicado diferentes estudios que comparan los tres accesos vasculares. Lorente et al demuestran una mayor incidencia de bacteriemias asociadas a catéter en el acceso femoral frente al

acceso yugular y subclavio ⁽¹¹⁸⁾. En un estudio de similares características no se encontraron tales diferencias, resaltando que los resultados son consecuencia de la elección del óptimo lugar de inserción, realización por personal experimentado, cumplimiento de las normas de asepsia de forma estricta y unos cuidados de los catéteres por personal de enfermería entrenado ⁽¹¹⁹⁾.

Con respecto al acceso yugular o femoral, un estudio aleatorizado en pacientes de UCI que requerían diálisis, no demostró diferencias en la incidencia de complicaciones infecciosas entre ambos tipos de acceso, salvo cuando existía un elevado índice de masa corporal, en cuyo caso era preferible el acceso yugular ⁽¹²⁰⁾.

En relación a la preparación de la piel son varios los estudios que demuestran que la antisepsia cutánea con gluconato de clorhexidina a diversas concentraciones (0.5 y 2%) se asocia a reducciones en las tasas de colonización y de BRC cuando se compara con povidona yodada al 10% ^(121,122).

Técnicas de sellado de catéteres.

El sellado antibiótico de catéteres se ha relacionado con una reducción de la necesidad de retirar el catéter en infecciones relacionadas con éstos. La estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas en el sellado no se ha estudiado suficientemente.

Un meta-análisis reciente sobre siete estudios controlados y aleatorizados, en pacientes con CVC de larga duración, demostró una disminución significativa de las bacteriemias asociadas a catéter ⁽¹²³⁾. En dichos estudios la comparación se realizaba entre la solución de heparina y una solución de antibiótico que, en todos los casos fue vancomicina a dosis de 25 mcg/mL. A pesar de que no se ha detectado resistencia a vancomicina, su limitada actividad a nivel del biofilm, hace necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos.

Además de la heparina, se han utilizado diversas sustancias quelantes como EDTA o citrato, que realzan la actividad del antimicrobiano sobre los microorganismos del biofilm ^(124,125). Otras sustancias empleadas en el sellado han sido minociclina + EDTA, taurolidina o etanol a diversas concentraciones ⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾.

Profilaxis ATB sistémica

En el momento actual, los estudios disponibles no han demostrado que la administración profiláctica de antibióticos en la colocación de CVC de larga duración, disminuya de manera significativa el número de infecciones relacionadas con estos catéteres ⁽¹²⁹⁾.

Anticoagulación.

Los estudios que analizan las ventajas de la heparinización o salinización son muy heterogéneos. Por otra parte, no existe información suficiente acerca de la efectividad de la heparina en la prevención de la infección. Se ha asociado un riesgo de trombocitopenia alrededor del 0.5% ⁽¹³⁰⁾. Esto implica que sean necesarios futuros ensayos clínicos bien diseñados para poder establecer una recomendación más firme. En cuanto a la utilización de la uroquinasa, en una revisión sistemática sobre cinco estudios se concluye que podría reducir el riesgo de bacteriemia relacionada con CVC de larga duración, aunque los estudios presentaban importantes limitaciones metodológicas ⁽¹³¹⁾.

2.6.2 Medidas Tecnológicas. Dispositivos. Catéteres impregnados.

Estudios posteriores a los que inicialmente se centraron en la inserción de los catéteres, evaluaron nuevas tecnologías para reducir la BRC incluyendo catéteres impregnados con antibióticos o antisépticos, dispositivos sin aguja, y apósitos antisépticos

Con el fin de evitar la colonización microbiana, los CVC han sido recubiertos de numerosas sustancias. Las más usadas son los antisépticos como clorhexidina/sulfadiazina-argéntica, antimicrobianos como minociclina/rifampicina e iones como la plata. Estas técnicas se han utilizado sobre todo en CVC de corta duración.

- Catéteres recubiertos de clorhexidina/sulfadiazina-argéntica. Aunque son múltiples los estudios llevados a cabo con catéteres recubiertos de la asociación clorhexidina/sulfadiazina-argéntica, existen dificultades para demostrar descensos significativos de la BRC⁽¹³²⁾. Todos los estudios, por el contrario, sí demuestran un descenso significativo de la colonización, la cual puede ser considerada el preludeo de la bacteriemia.

La limitación fundamental de estos catéteres, es la pérdida de efectividad a partir de la semana ⁽¹³³⁾, lo cual reduce su uso a CVC de corta duración.

- Catéteres recubiertos de minociclina/rifampicina. Son los únicos catéteres recubiertos de antimicrobianos aprobados por la FDA y presentan una vida media de actividad antibacteriana de aproximadamente 25 días ^(134,135). Un meta-análisis publicado recientemente sobre cinco estudios prospectivos y aleatorizados ha puesto de manifiesto una disminución significativa de la colonización y de la bacteriemia asociada al uso de estos catéteres ⁽¹³⁶⁾.

Aunque no se han descrito resistencias bacterianas asociadas al uso de estos dispositivos recubiertos de antibióticos⁽¹³⁷⁾, su recomendación debe hacerse con

cautela . A día de hoy los resultados conseguidos con estos catéteres son mejores que los obtenidos con catéteres recubiertos de antisépticos.

- Catéteres impregnados de plata. Los iones metálicos tienen una amplia actividad antimicrobiana y están siendo usados tanto en catéteres como en manguitos (*cuffs*). No se han demostrado disminuciones significativas de la colonización y de las bacteriemias asociadas al uso de estos catéteres ⁽¹³⁶⁾.

2.7 Conectores desinfectables sin aguja (CDSA). Tipos de conectores.

La FDA recomendó en 1992 evitar la utilización de agujas en la manipulación de los equipos de infusión con el objetivo de disminuir los accidentes por punción⁽¹³⁸⁾. A partir de ese momento, varios dispositivos destinados a este fin han ido apareciendo.

En la figura 1 se muestran los principales sistemas de conectores sin aguja.

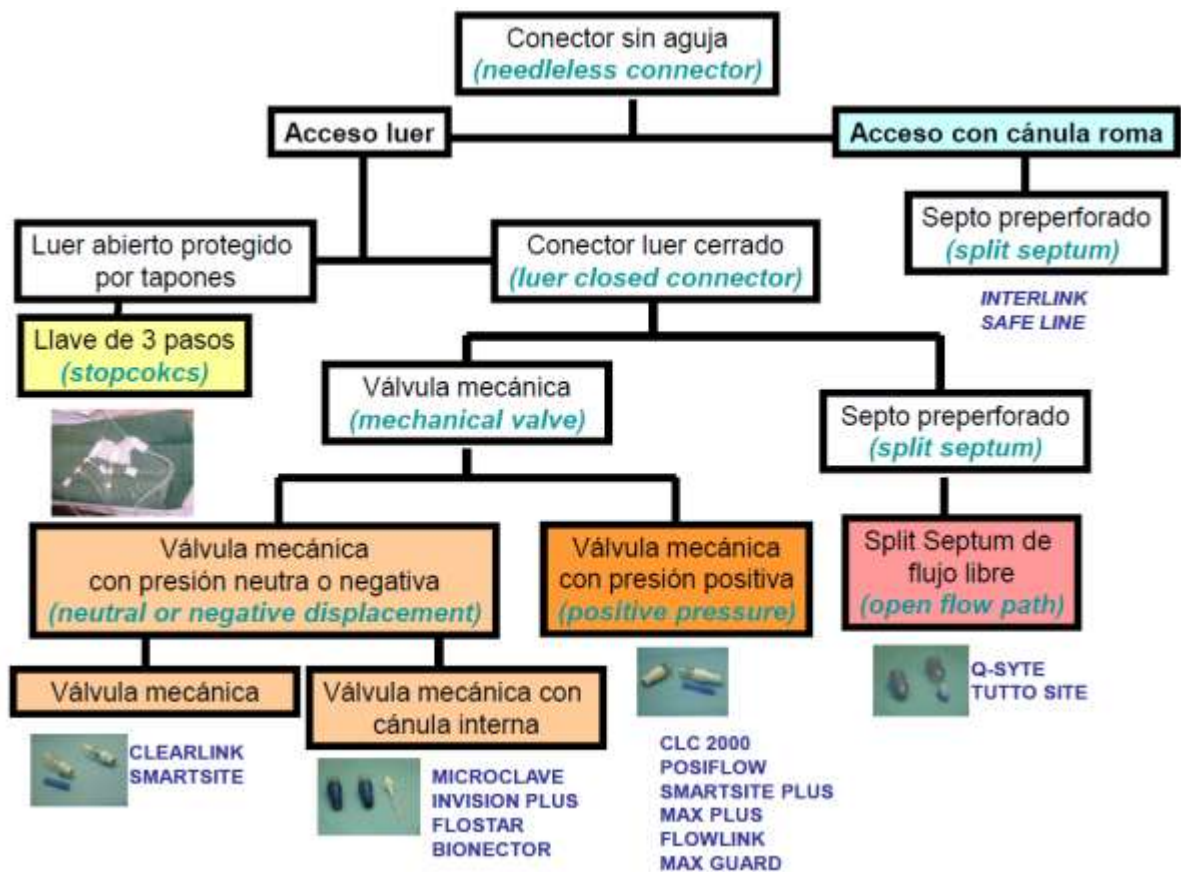


Figura 1. Clasificación general de los diferentes sistemas de conectores sin aguja.

Inicialmente, se diseñaron agujas “romas” que podían atravesar membranas preperforadas (en inglés “split septum”) insertadas en “Y” en los equipos de infusión, y accesos luer multipaso que se protegían con un tapón (llave de tres pasos, “stopcock”). Posteriormente, se diseñaron conectores desinfectables sin aguja (CDSA), o “needleless / needlefree connectors”, que en lugar de tapón, ofrecían un acceso cerrado por sistemas valvulares o elásticos internos, que podían ser desinfectados fácilmente antes de su manipulación mediante la utilización de soluciones antisépticas, sumando así un posible efecto protector al minimizar la presencia de microorganismos en la superficie externa de los conectores.

La mayoría de los CDSA tienen una parte común en el diseño que consiste en un cuerpo rígido con conexión luer. El cuerpo del conector acoge en su interior un sistema valvular o elástico que al ser presionado por una jeringa se abre permitiendo el paso del líquido a infundir. Al retirarse la jeringa, la válvula se cierra herméticamente al volver a su posición originaria, ejerciendo su función de tapón. El sistema valvular que permeabiliza el conector presenta principalmente dos diseños, que son:

- Una membrana preperforada (“split septum”) que es atravesada por la jeringa.

Figura 2.



- Un émbolo de silicona que al ser presionado se abre, sin ser atravesado por la jeringa (válvula mecánica o “mechanical valve”). Figura 3.



Sobre ambos sistemas valvulares se han introducido variaciones, como son:

- La existencia de un cilindro hueco en el interior del conector que penetra en el interior de la jeringa que ha presionado la válvula, estableciendo un circuito enteramente aislado del exterior (figuras 4 y 5).

Figura 4. Sistema válvula mecánica con cánula interna.



Figura 5. Sistema Split septum con cánula interna.



- La incorporación de reservorios en el émbolo de silicona que funcionan como válvulas antirreflujo, o de sistemas de purgado interno para minimizar el volumen residual en los conectores, con el objetivo de dificultar la absorción de sangre del paciente al retirar la jeringa del sistema (figura 6).

Figura 6. Sistema válvula mecánica con reservorio para presión positiva. Modelo de conector SmartSite Plus®.



Los modelos de conectores analizados en el segundo trabajo presentado corresponden a un sistema de válvula mecánica con cánula interna (MicroClave®, figura 4) y otro tipo “Split septum” con cánula interna (Bionector®, figura 5). El tercer modelo analizado consiste en un sistema de válvula mecánica con reservorio para presión positiva (SmartSite Plus®, figura 6).

Aunque la utilización de cualquiera de los conectores ha comportado la reducción de la utilización de agujas, y ha significado una mejora en la seguridad para los trabajadores sanitarios ⁽¹³⁹⁾, existen dudas sobre la capacidad de estos conectores a la hora de mantener estéril el circuito endoluminal y por lo tanto, la sangre de los pacientes ⁽¹³⁹⁾.

2.7.1 Experiencia previa en el uso de los distintos tipos de conectores.

Varios autores han evaluado el efecto barrera de los CDSA en condiciones experimentales de forma aislada o respecto a tapones convencionales ⁽¹⁴⁰⁻¹⁵¹⁾. Sin embargo, los resultados no son uniformes. Por otro lado, también se han reportado cambios en las tasas de BRC al cambiar de conectores en estudios de cohortes aunque los resultados de que disponemos de estudios randomizados prospectivos son escasos ^(140,143,144,146-148,152-154).

El diseño de los conectores desinfectables que protegen las conexiones de los catéteres endovasculares parece jugar un papel esencial en la prevención de la colonización de la conexión y por tanto en la eficacia de dicho efecto barrera. Hasta el momento existen pocos estudios que comparen directamente los distintos modelos de conectores entre si y la experiencia en condiciones reales es limitada y controvertida. Aunque algunos autores han observado un efecto protector sobre las tasas de colonización y/o bacteriemia, los resultados no son unánimes. Estas discrepancias pueden ser debidas a distintos factores como:

- a) la gran variabilidad en las tasas de BRC y existencia de estudios con distintas metodologías y/o medidas de resultado ó con escasa potencia estadística por la baja frecuencia del evento de estudio,
- b) la posibilidad de que se trate de dispositivos eficaces en condiciones experimentales, pero que, sin embargo, su efecto en condiciones reales dependa estrechamente de que el trabajador sanitario desinfecte su superficie externa correctamente antes de la manipulación, lo que puede reducir el efecto protector en un contexto de escasa adherencia a las recomendaciones,

- c) la posibilidad de que realmente existan diferencias entre los diferentes conectores.

Es en este contexto donde se enmarcan el segundo artículo y el adjunto en Anexo I, con la intención de valorar la relevancia del diseño del conector en la prevención de la BRC tanto en condiciones experimentales como de práctica clínica habitual.

3. Justificación

Teniendo en cuenta el importante volumen de pacientes hospitalizados que llevan algún tipo de catéter y las graves consecuencias que puede conllevar el desarrollo de una bacteriemia o candidemia relacionada con catéter, conocer la tasa real de BRC mediante dos métodos distintos de medición, puede alertar sobre la necesidad de incidir en medidas de profilaxis.

La monitorización y control prospectivo diario de los catéteres endovasculares durante su utilización aporta datos más exactos sobre el verdadero riesgo de infección y permite obtener tasas de BRC más ajustadas a la realidad, en comparación con métodos de monitorización basados en los resultados del laboratorio de microbiología.

Una parte importante de las infecciones asociadas al uso de cateteres endovasculares son potencialmente evitables como han demostrado los estudios que implementan programas educacionales y de seguimiento, lo que justifica la necesidad de monitorización continua de las tasa de BRC. En este sentido, estudios observacionales retrospectivos han generado controversia al reportar incrementos de la tasa de BRC al cambiar de un CDSA a otro, lo que genera dudas sobre si el diseño de los conectores desinfectables puede ser una factor favorecedor o limitante del acceso de microorganismos a la vía endoluminal, como paso previo a la colonización y posterior desarrollo de infección sistémica.

El objeto de los trabajos que presentamos es evaluar en qué medida el diseño de los conectores desinfectables puede influir en la colonización endoluminal del catéter y, por lo tanto, en el riesgo de BRC.

4. Unidad temática. Prevención de BRC.

El proyecto de tesis que se plantea pretende incidir de manera directa en la prevención de la BRC, en los ámbitos más importantes en los que dicha prevención se puede desarrollar.

Las primeras guías publicadas respecto a la prevención de la BRC se centraron eminentemente en el momento de la inserción. Sin embargo, posteriormente se ha observado cómo son muchos los elementos durante la vida del catéter que influyen en el riesgo de provocar bacteriemia.

En el proyecto actual nos centramos en:

- a) Detección y diagnóstico. Valoración y análisis de las diferentes metodologías para la monitorización de las infecciones relacionadas con catéteres.

- b) Estrategias de prevención. Papel de los conectores desinfectables sin aguja en la colonización endoluminal.

De esta forma se abordan algunos de los puntos clave relacionados directamente con la producción de BRC ya que parece claro que el abordaje ha de ser multifactorial, con estrategias de acción a todos los niveles teniendo en cuenta los distintos actores que entran en juego en el proceso ^(79,80,82, 102-106).

En el primer trabajo presentado se muestra cómo la monitorización y seguimiento prospectivos diarios ofrecen ciertas ventajas en el diagnóstico de la BRC. La valoración inicial de cada episodio de bacteriemia y la determinación de su posible relación con un catéter es el primer paso para aproximarse al problema. Ofrece la posibilidad de un diagnóstico más exacto con lo que permite calcular tasas más aproximadas a la realidad, en base al riesgo real de BRC, que es el número de días de cateterización ^(1,3,8). La importancia del conocimiento de la tasa real, deriva del hecho

de que dicha tasa es uno de los principales indicadores de seguridad del paciente así como de calidad asistencial. Por tanto su conocimiento y control es capital en la asistencia del paciente en términos tanto económicos como de morbilidad y mortalidad.

Por otra parte poder analizar in situ la situación de un catéter y su probabilidad de desarrollar BRC permite detectar factores de riesgo de infección con mayor facilidad para incidir en su control.

Además, permite objetivar posibles errores de manipulación por parte de personal sanitario y hacer de su implicación directa otro punto clave en el control de tasas ^(61,79).

Por último, dado el número cada vez mayor de catéteres en unidades de hospitalización convencionales, aporta una visión del problema de la BRC también en este ámbito ^(86,87).

El papel de los CDSA en la patogenia de la colonización endoluminal es objeto de controversia a partir de estudios observacionales retrospectivos que muestran cambios de la tasa de BRC al introducir su uso, o incluso al cambiar de dispositivo. Algunos autores han correlacionado este hecho con un mal uso de los dispositivos ^(100,101).

Es a este respecto al que alude el segundo trabajo presentado en el que se compara en un modelo experimental el efecto barrera antimicrobiana de diferentes modelos de conector a fin de valorar la influencia que puede tener en su permeabilidad al paso de microorganismos por un lado el diseño del conector y por otro la manipulación incorrecta del mismo. Esta dualidad entre diseño y correcta o incorrecta manipulación podría explicar que el mismo conector manipulado en distintos escenarios produzca distinta tasa de BRC, o que unidades que cambian de conector reporten incrementos o reducciones de las tasas de BRC.

Algunos autores han testado de forma experimental los CDSA a concentraciones suprafisiológicas (10^8 , 10^5) ^(63,143,144,155) teniendo en cuenta que la colonización normal

en la piel de los trabajadores sanitarios se ha determinado entre 10^2 y 10^3 ufc/cm⁽¹⁵⁶⁾ así como en la piel de pacientes críticos⁽¹⁵⁷⁾. Uno de los objetos de este segundo trabajo es valorar como la concentración utilizada modifica la permeabilidad y por lo tanto puede dar resultados difícilmente extrapolables a la práctica clínica habitual.

A partir de aquí el anexo I presenta un ensayo clínico en una población de pacientes críticos en los que se han monitorizado las tasas de BRC y de colonización endoluminal en dos grupos en los que se han utilizado dos modelos diferentes de CDSA.

5. Resultados

5.1 Detección Infección de catéter (IC). Variabilidad de métodos y tasas.

(Primer artículo)

En la comparación de métodos de monitorización de tasas de BRC y vigilancia de la misma, mediante el seguimiento prospectivo diario (método A) se detectaron 22 casos de infección de catéter, incluyendo 15 casos de BRC y 7 casos de CI (catéter infectado). El agente causal más frecuente fue *Staphylococcus coagulasa negativo*. Utilizando el control desde el laboratorio de microbiología (método B), sólo se detectaron 11 casos de BRC.

Estos datos dieron una densidad de incidencia de la infección por catéter (CI + BRC) de 2.99 episodios/1000 días de catéter o 0.24 episodios/1000 días de estancia. Centrándose sólo en la BRC, la densidad de incidencia global (de todos los servicios) hospitalarios fue 2.03 episodios/1.000 días de catéter o 0.16 episodios/1.000 días de estancia utilizando el método A y 0.12 episodios/1.000 días de estancia por el método B. Estos datos se encuentran dentro de los límites aceptables estandarizados tanto para el tipo de catéteres como de unidades asistenciales de nuestro hospital ^(1,14).

En la tabla 2 se recogen las tasas de BRC hospitalaria global y por los distintos servicios (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas de BRC e intervalo de confianza al 95% según área de presentación del episodio y método de detección empleado.

BRC	Método A/1000 días de catéter (IC 95%)	Método A/1000 estancias (IC 95%)	Método B/1000 estancias (IC 95%)
Lugar de presentación			
Global	2.03 (1 – 3.06)	0.16 (0.08 – 0.24)	0.12 (-0.05 – 0.19)
Servicios médicos	0	0	0
Servicios quirúrgicos	3.76 (1.72 – 5.8)	0.4 (0.18 – 0.62)	0.33 (0.14 – 0.52)
UCI	0.72 (-0.28 – 1.72)	1.38 (-0.52 – 3.28)	0

5.2 Factores relacionados con el efecto barrera de los CDSA.

El objeto del estudio fue analizar cómo afectaban al efecto barrera de los CDSA el diseño del dispositivo (presión positiva vs doble cánula con presión neutra), la carga bacteriana con que se hacía la contaminación (100, 500 o 1000 ufc/ml), o la manipulación inadecuada (desinfección previa o no) , valorando el número de modelos experimentales que se mantenían estériles después de tres manipulaciones.

La permeabilidad de los CDSA en el modelo experimental presentado se modificó al variar cada uno de los tres factores analizados:

- a. Aumento en las concentraciones del inóculo utilizado para la contaminación de la membrana desinfectable del conector. Al aumentar el inóculo de 100 ufc a

1000 ufc, la tasa de esterilidad del modelo pasó del 94.4% al 50% en el total de los conectores.

- b. Diseño del conector. El conector diseñado con un sistema de doble luz que incluía una cánula interna (MicroClave) fue más seguro que el conector desinfectable con presión positiva (SmartsitePlus) al mantener una tasa de esterilidad del modelo del 83% respecto al 50% en el escenario de manipulación incorrecta.
- c. Adecuación en la manipulación. La manipulación sin desinfección previa dio una tasa de permeabilidad global del 66% mientras que si los conectores se descontaminaban correctamente previo a su manipulación mantenían la esterilidad del modelo en un 94.4%.

Los datos del estudio experimental sugieren que el diseño de los conectores desinfectables puede explicar el aumento de las tasas de BRC que se observaban en estudios retrospectivos observacionales. Sin embargo también sugerían que estas diferencias se asociaban a una mala manipulación de los conectores.

5.2.1 Tasas de colonización endoluminal en CVC insertados en pacientes críticos.

Con el objetivo de valorar el impacto clínico de los resultados observados en el modelo experimental se diseñó un ensayo clínico en el que se comparaban las tasas de colonización de las conexiones de CVC y arteriales insertados en pacientes críticos que estaban equipados con dos modelos de CDSA diferentes: presión positiva vs presión neutra (doble luz con cánula interna). Las tasas de colonización de las conexiones de los catéteres al tercer y séptimo día de uso no mostraron diferencias significativas. Las tasas de colonización en el día 3 de inserción fueron 5/71 (7%) para

el conector de presión neutra (MicroClave) y 6/64 (9%) para el de presión positiva (Smartsite). En el día 7 de inserción de las tasas habían aumentado a 7/47 (14%) y 5/35 (14%), respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Si analizamos los frotis realizados periódicamente cada 3º y 7º día hasta la retirada del catéter, los frotis fueron positivos en 29/198 muestras (14.6%) de los conectores de presión neutra, respecto a 17/128 (13.3%) en el de presión positiva durante el uso del catéter. No se registraron episodios de BRC.

En nuestra experiencia, el uso de conectores de presión positiva no está asociado a un mayor riesgo de colonización endoluminal de CVC o arteriales ni de BRC respecto a los conectores de presión neutra.

6. Discusión

6.1 Detección Infección de catéter (IC). Variabilidad de métodos y tasas (primer artículo).

El conocimiento de la tasa de BRC en un centro en particular es el primer paso para plantear estrategias de prevención⁽¹⁵⁸⁾. Las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) aconsejan la determinación de la tasa de BRC en base a días de cateterización y su comparación con datos previos en situaciones similares, con otros servicios del mismo centro así como intercentros a nivel nacional⁽¹⁵⁸⁾ a fin de establecer estándares de infección, calidad asistencial y perfiles de seguridad del paciente.

Los análisis realizados como estudios de incidencia con respecto a los cortes de prevalencia son más exactos y fiables pero menos reproducibles por su laboriosidad y coste. Además, un estudio observacional y prospectivo tiene más capacidad de detección de los fenómenos a investigar que un análisis retrospectivo en base a resultados parciales.

Sabemos que la infección de catéter se puede manifestar con un amplio espectro de gravedad, desde la infección no documentada microbiológicamente que se podría tratar con la retirada del catéter hasta procesos que requieren ocasionalmente de cirugía para su resolución. Por ello en el correcto manejo y prevención de la infección de catéter es importante el control diario de posibles signos o síntomas de infección, la individualización de cada caso y su correcta catalogación.

En este sentido el primer trabajo presentado ha evidenciado algunas diferencias entre los dos métodos paralelos de valoración de seguimiento de la infección de catéter (prospectivo diario de cada episodio de infección vs recogida desde microbiología a partir de hemocultivos positivos). Los resultados de este estudio demuestran la mayor sensibilidad del método A (seguimiento prospectivo) para la detección de la BRC en

pacientes con catéteres venosos centrales. El seguimiento prospectivo diario de los pacientes que utilizan estos dispositivos se tradujo en la detección de 27% más de episodios de BRC que la evaluación retrospectiva a partir de los datos de cultivos positivos por microbiología. Por otra parte, permitió el análisis de catéteres infectados en pacientes sin bacteriemia, y así conocer el riesgo de tales infecciones en relación con los días de la cateterización.

Además para poder realizar, como se plantea, comparaciones entre hospitales, tipos de pacientes, tipos de catéteres, etc, y establecer estándares de infección el método más realista es determinar el número de infecciones en base al riesgo real de padecerlas, es decir, el número de días de cateterización. La determinación de dicha tasa en relación al número de días de hospitalización incluiría por ejemplo número de pacientes no cateterizados, infraestimando la influencia que podría ejercer una baja tasa de cateterización en un centro en su tasa de BRC.

Los datos obtenidos en este estudio apoyan la idea de que calcular la tasa de BRC en relación a días de riesgo aporta una mejor estimación de la incidencia real.

Por otra parte en este trabajo destaca la importancia de la BRC fuera de la UCI.

Aunque la situación en las UCI ha recibido la mayor atención en los últimos 20 años, un número considerable de pacientes con CVC son hospitalizados en otras unidades, donde también hay un claro riesgo de adquirir BRC. Nuestros resultados apoyan esta idea: hubo mayor tasa de BRC en las unidades de hospitalización convencional, en concreto las unidades quirúrgicas, que en la UCI, donde un equipo de enfermería especializado desarrolla estrategias activas para la vigilancia y el control de estas infecciones. Por lo tanto, nuestros resultados confirman además la necesidad de implementar programas de educación y formación en materia de prevención de BRC al personal sanitario de las áreas de cuidados convencionales.

Aunque no fue objetivo directo de nuestro estudio, parece claro que el método A implica un mayor consumo de recursos humanos en su ejecución. Calculamos que aproximadamente se preciso de 60-120 minutos diarios de dedicación para su

ejecución. Esta dedicación es costosa y no siempre realizable de manera rutinaria, más aún en centros con mayor volumen de pacientes que el nuestro. No obstante, la introducción de registros informatizados de la labor de enfermería, nos debe ayudar en un futuro a disponer automáticamente del cálculo de días de cateterización y así poder expresar las tasas de BRC con mayor realidad.

6.2 Factores relacionados con el efecto barrera de los CSDA

6.2.1 Papel de los conectores desinfectables sin aguja en la patogenia de la colonización endoliminal (segundo artículo).

La utilización de CDSA ha sido objeto de controversia en relación a la posibilidad de que favorecieran la aparición de BRC. Los resultados de nuestros estudios refuerzan la hipótesis de que por encima del diseño de los conectores, su correcta manipulación es el factor esencial ligado a su seguridad.

Por otra parte, si analizamos todos los conectores de forma independiente, podemos observar que la evaluación de la permeabilidad bacteriana del conector también está relacionada con el grado de colonización externa. Mayores grados de contaminación externa se relacionan con un aumento de la permeabilidad para todos los conectores independientemente de su diseño. Estos resultados cuestionan a nuestro entender la utilidad de aquellos modelos experimentales que utilizan concentraciones excesivamente elevadas de microorganismos (por ejemplo 10^7 ufc/ml) ^(63,143,144,155).

La seguridad en el uso de los CDSA sobre otros dispositivos como tapones o llaves de tres vías convencionales han sido valoradas por distintos autores, que han observado una menor permeabilidad al paso de microorganismos, menor tasa de colonización y menor tasa de BRC ^(144,145, 150). Sin embargo otros autores no observaban este efecto

protector, refiriendo incluso incrementos tras la introducción de estos dispositivos (139,147,152,153).

El desconocimiento de las normas de uso de estos dispositivos y el entrenamiento específico del personal que había de utilizar los dispositivos ha sido argumentado como factor clave en contra ⁽¹⁰¹⁾ o a favor ⁽¹⁵³⁾ de su seguridad. El modelo experimental presentado en este trabajo muestra una mayor permeabilidad en los conectores desinfectables si no se manipulan correctamente. Estos datos enfatizan la necesidad de entrenar al personal sanitario en el uso de estos CDSA antes de su introducción, lo que puede ser considerado una limitación de estos dispositivos. La aparición de CDSA que incorporan antisépticos en sus membranas externas puede aportar soluciones y habrán de ser validados ⁽¹⁵⁹⁾.

Las variaciones en las tasas de BRC referenciadas por algunos autores al cambiar los modelos de CDSA sugerían que el diseño de éstos, especialmente cuando se cambiaba a modelos de presión positiva, era un factor clave pues los autores no lo asociaban a un cambio en las pautas de manipulación ^(100,139,147,152-154,160). Llama la atención las elevadas tasas de BRC que presentan algunos de estos autores tanto en el grupo estudio como en el grupo control ⁽¹⁴⁷⁾.

En nuestro modelo experimental, tras exponer los diferentes conectores a contaminaciones bacterianas externas similares, se observó un menor efecto barrera cuando se utilizaban un conector de presión positiva, especialmente si no se desinfectaba previamente a la manipulación, siendo menos permeable el conector que incluía un segundo método de barrera. Así, el conector con los mejores resultados fue MicroCLAVE, en el que el diseño de la válvula incluye un sistema de acceso doble (una válvula de silicona que permite acceder a un cono truncado endoluminal que entra en la luz del sistema luer).

Aunque los resultados obtenidos a partir de nuestro modelo experimental deben aplicarse con cautela a la práctica clínica, también creemos que pueden poner de

manifiesto la relevancia de la manipulación incorrecta para evitar efectos indeseados. Por otra parte estos datos también sugerirían que el mismo conector podría asociarse a tasas distintas de BRC en la práctica clínica en función de la adherencia a las recomendaciones de uso, lo que explicaría la heterogeneidad de los resultados.

Se plantea así el tercer trabajo presentado con el fin de observar en condiciones clínicas si el diseño del conector influye o no en la tasa de colonización de las conexiones.

Las dudas sobre las ventajas que puede aportar el uso de CDSA radican en las experiencias negativas reportadas en algunos trabajos, con aumento de la tasa de BRC secundario a su introducción. En algunos casos dicho aumento se ha relacionado con la escasa familiarización con el dispositivo y su utilización, mientras que otros autores sugieren que el diseño es un factor determinante en este sentido^(46,47).

Los resultados del tercer estudio muestran ausencia de diferencias significativas en términos de tasa de colonización de las conexiones de CVC y CART entre los dos modelos analizados además de ausencia de episodios de BRC en todo el período de estudio en ninguno de los dos grupos. Dicha ausencia puede atribuirse a una correcta adherencia a las condiciones de manipulación por parte del personal sanitario y no necesariamente a ventajas intrínsecas al diseño del conector.

La UCI del hospital de Mataró desarrolló un programa multidisciplinar para implementar un paquete de medidas básicas (CRITICC) que redujo la tasa de BRC en un 72%⁽⁶⁵⁾. Posteriormente se adhirió al proyecto Bacteriemia Zero. La escasa tasa de colonización endoluminal y la ausencia de BRC durante el periodo de estudio refuerza de este modo la importancia de la adherencia a las recomendaciones en la indicación, inserción, manipulación y retirada de los catéteres vasculares como pieza clave para la prevención de la BRC.

7. Conclusiones

1. La monitorización prospectiva de todos los CVC colocados al paciente durante su hospitalización proporciona datos más exactos y precisos sobre la tasa de infección en nuestro medio en relación a la vigilancia retrospectiva en base a los resultados microbiológicos.
2. La monitorización prospectiva permite detectar incumplimientos en el protocolo de prevención, diagnóstico y tratamiento de la BRC.
3. La monitorización prospectiva es un método más laborioso que no siempre es factible
4. La valoración de la permeabilidad de los CDSA en modelos experimentales está influida por el tamaño del inóculo utilizado.
5. La no desinfección con alcohol de 70ª de la superficie externa de los conectores desinfectables aumenta el riesgo de colonización endoluminal al reducir el efecto barrera, lo cual supone una limitación a su uso.
6. El CDSA de presión positiva presenta una mayor permeabilidad que el de doble luz de presión neutra especialmente en condiciones de mayor contaminación y falta de desinfección.
7. En nuestra experiencia, a pesar de los resultados experimentales, el diseño de los conectores desinfectables no afecta la tasa de colonización de la conexión del catéter ni de bacteriemia por catéter si son manipulados por personal entrenado.

8. Artículos

8.1 Incidence of catheter-related bloodstream infection in a general hospital using two different detection methods.

Maria Delgado-Capel, Josep A Capdevila-Morell, Goretti Sauca-Subias, Leonor Ballester-Joya, Elena Vidal-Diez, Juan Carlos Yébenes-Reyes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2012;30(10):613-617.

8.2 Efficacy of three different valve systems of needle-free closed connector in avoiding access of microorganisms to endovascular catheters after incorrect handling.

Juan Carlos Yébenes MD, PhD, Maria Delgado MD, Goretti Sauca MD, Mateu Serra-Prat MD PhD Phm, Manel Solsona MD, Jordi Almirall MD PhD, Josep Anton Capdevila MD PhD, Xavier Balanzó MD PhD. *Crit Care Med* 2008 36;9:2558-61.

BIBLIOGRAFIA

1. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1159-71.
2. Cherifi S, Mascart G, Dediste A, Hallin M, Gerard M, Lambert ML, et al. Variations in catheter-related bloodstream infection rates based on local practices. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013 3;1:10. doi: 1186/2047-2994-2-10
3. Marschall J, Mermel LA, Classen D, Raad I, O'Grady N, Harris JS et al. Strategies to Prevent Central Line–Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:S22-S30.
4. Daniels KR, Frei CR. The United States' progress toward eliminating catheter-related bloodstream infections: incidence, mortality, and hospital length of stay from 1996 to 2008. *Am J Infect Control* 2013;41:118-21.
5. Limb M. Variations in collecting data on central line associated infections make comparisons of hospitals impossible, say researchers. *BMJ* 2012, 21:345. e6377.
6. Niedner MF: and NACHRI: The harder you look, the more you find: catheter-associated bloodstream infection surveillance variability. *Am J Infect Control* 2010;38:585–95.
7. ENVIN UCI 2011. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202011.pdf> Acceso el 29/04/2013
8. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.
9. Rodriguez A, Fernández E. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter SEIMC-Semicyuc. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:92-101.

10. Estudio EPINE 2011.
<http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPA%C3%91A%20Resumen.pdf>. Acceso el 29/04/2013.
11. Gerberding J et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system Report. Data summary from January 1990-May 1999, Issued June 1999. *Am J Infect Control* 1999;27:520-32.
12. Vonberg RP, Behnke M, Geffers C, Sohr D, Ruden H, Dettenkofer M et al. Devices-associated infection rates for non-intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:357-61.
13. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G et al. National Health safety network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37:783-805.
14. Programa de vigilancia de la infección nosocomial en Cataluña. VINCat. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202011.pdf>. Acceso el 30/04/2013.
15. Almirante B, Limón E, Freixas N, Gudiol F. Laboratory-based surveillance of hospital-acquired catheter-related bloodstream infections in Catalonia. Results of the VINCat program (2007-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:13-19.
16. González V, Olmos F. Infección por catéter en UCI. Definición de términos y etiopatogenia. En: León C y GETEI de la SEMIUC ed. Conferencia de consenso "Infección por catéter en UCI". Madrid: Fdez. Ciudad, 1996:35-44.
17. Atela I, Coll P, Rello J, Quintana E, Barrio J March F et al. Serial surveillance cultures of skin and catheter hub specimens from critically ill patients with central venous catheters: molecular epidemiology of infection and implications for clinical management and research. *J Clin Microbiol*. 1997;35:1784-90.

18. León C, Ariza J. 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.
19. Sheretz RJ. Pathogenesis of vascular catheter infection. En: Waldvogel FA, Bisno AL, editors. *Infections associated with indwelling medical devices*. 3rd ed. Washington: American Society for Microbiology, 2000; p. 111-25.
20. Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, Pérez JL, Martín R. Pathogenesis of catheter sepsis. A prospective study using quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol*. 1985;21:357-60.
21. León MA, León C, Mateu A, Olaechea P, Insausti JM, Martínez A y el grupo para el estudio de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en UCI. Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares en el paciente crítico. Estudio Multicéntrico Español. *Med Intensiva* 1993;17:531:44.
22. Cercenado E, Ena J, Rodríguez Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter related infections. *Arch Intern Med* 1990;150:1417-70.
23. Raad I, Costerton JW, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993;168:400-7.
24. Álvarez Lerma F, Molina R, Baro T, Castañeda G, Solsona JF. Análisis de la infección de catéter venoso en cuidados intensivos. *Med Intensiva* 1988;12(supl):252-3.
25. Mermel LA. What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis* 2011 15;52:211-2. doi: 10.1093/cid/ciq108.

26. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infection. *Science* 1999;284:1318-22.
27. Chrisensen GD, Simpson WA, Bisno AI, Beachey EH. Adherence of slime producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982;17:318-26.
28. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewsky BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998;280:295-8.
29. Pascual A, Cercenado E, Salavert M, García-Sánchez JE, Eiros JM, Liñares J et al. Update on pathogenesis and diagnosis of intravascular of catheter-related infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(supl 4):16-21.
30. Capdevila JA, Gavalda J, Fortea J, López P, Martín MT, Gomis X et al. Lack of antimicrobial activity of sodium heparin for treating experimental catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus* using the antibiotic-lock technique. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:206-12.
31. Funalleras G, Fernández-Hidalgo N, Borrego A, Almirante B, Planes AM, Rodríguez D et al. Effectiveness of antibiotic-lock therapy for long-term catheter-related bacteremia due to Gram-negative bacilli: a prospective observational study. *Clin Infect Dis.* 2011;53:e129-32. doi: 10.1093/cid/cir551.
32. Cherifi S, Byl B, Deplano A, Nonhoff C, Denis O-Hallin MJ. Comparative epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* isolated from patients with catheter-related bacteremia and from healthy volunteers. *Clin Microbiol* 2013;51:1541-7. doi:10.1128/JCM.03378-12
33. McClelland RS, Fowler VG Jr, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Arch Intern Med* 1999;159:1244-7.

34. Cabell CH, Fowler VG Jr. Importance of aggressive evaluation in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004;147:379-80.
35. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005 1;40:695-703.
36. Kanafani ZA, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:182-93.
37. Hollenbeak CS. The cost of catheter-related bloodstream infections: implications for the value of prevention. *J Infus Nurs.* 2011;34:309-13. doi: 10.1097/NAN.0b013e3182285e43.
38. Tarpatzi A, Avlami A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanou I, Katsandri A et al. Incidence and risk factors for central vascular catheter-related bloodstream infections in a tertiary care hospital. *New Microbiol.* 2012;35:429-37.
39. Lewis WJ, Sherertz Rj. Microbial interaction with catheter material. *Nutrition* 13(suppl):5S-9S.
40. Lopez-Lopez G, Pascual A, Perea EJ. Effect of plastic catheter material on bacterial adherence and viability. *J Med Microbiol* 1991;34:349-353.
41. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lacent* 1991;338:339-43.
42. Kropec J, Huebner J, Wursthorn M, Dascher FD. In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against *staphylococcus aureus* and *staphylococcus epidermidis* colonizing catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;13:545-8.

43. Rachid S, Ohisen K, Witte W, Hacker J, Ziebuhr W. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agent Chemother* 2000;44:3357-63.
44. Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muller RR. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19:842-5.
45. Farkas JC, Liu N, Bleriot JP, Chevret S, Goldstein FW, Carlet J. Single- versus triple- lumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically ill population. *Am J Med* 1992;93:277-82.
46. Lee RB, Buckner M, Sharp KW. Do multi-lumen catheters increase central venous catheter sepsis compared to single lumen catheters? *J Trauma* 1998;28:1472-5.
47. Charalambous C, Swoboda SM, Dick J, Perl T, Lipsett PA. Risk factors and clinical impact of central line infections in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 1998;133:1241-46.
48. Mckinley S, McKenzie A, Finfer S, Ward R, Penfold J. Incidence and predictors of central venous catheter related infection in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:164-9.
49. Armstrong P, Alfieri N, Clowser M, Steinberg RA, Sporznitz ME, Runge W et al. Central-line associated surveillance and continuing quality improvement in a intensive care unit(Abstract) *J Hosp Infect* 1998;40: (Suppl A):8.1.8
50. Norwood S, Ruby A, Civetta J, Cortes V. Catheter-related infections and associated septicemia. *CHEST* 1991;99:968-75.
51. Plit ML, Lipman J, Eidelman J, gavaudan J. Catheter related infection. A plea for consensus with review and guidelines. *Intensive Care Med* 1988;14:503-9.

52. Cook D, Randolph A, Kernerman P, Cupido C, King D, Soukup C et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997;25:1417-24.
53. Mermel L. Central venous catheter-related infections and their prevention: is there enough evidence to recommend tunneling for short-term use? *Crit Care Med* 1998;26:1315-6.
54. Timsit JF, Seville V, Farkas JC, Misset B, Martin JB, Chevret S et al. Effect of subcutaneous tunneling on internal jugular catheter-related sepsis in critically ill patients: a prospective randomized multicenter study. *JAMA* 1996 6;276:1416-21.
55. Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, Mamzer MF, Garrouste-Orgeas M, Wolff M et al. Use of femoral tunneled catheters to prevent catheter-related infection. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 4;130:729-35.
56. Moro ML, Viganò EF, Cozzi, Lepri A. Risk Factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:508-9.
57. Yoshida J, Ishimaru T, Kikuchi T, Matsubara N, Asano I. Association between risk of bloodstream infection and duration of use of totally implantable access ports and central lines: a 24-month study. *Am. J. Infect. Control.* 2011;39:e39-43.
58. Raad I. The pathogenesis and prevention of central venous catheter-related infections. *Middle East J Anesthesiol* 1994;12:381-403.
59. Bouza E, Muñoz P, Burillo A, López-Rodríguez J, Fernández-Pérez C, Pérez MJ et al. The challenge of anticipating catheter tip colonization in major heart surgery patients in the intensive care unit: are surface cultures useful?. *Crit Care Med* 2005;33:1953-9.

60. Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon MJ, Wilcox MH. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* 2003;31:1688-90.
61. Mahieu L, De Dooy J, De Muynck M, Van Melckebeke G, Ieven M, Van Reempts P. Microbiology and risk factors for catheter exit-site and –hub colonization in neonatal intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:1-5.
62. Sirvent JM, Vidaur L, Garcia M, Ortiz P, Batlle J, Motjé M et al. Colonization of the medial lumen is a risk factor for the catheter-related bloodstream infection. *Int Care Med* 2006;32:1404-8.
63. Yébenes JC, Serra M. Clinical use of disinfectable needle-free connectors. *Am J Infect Control* 2008;36:S175.e1-S175.e4.
64. Shapey IM, Foster MA, Whitehouse T, Jumaa P, Bion JF. Central venous catheter-related bloodstream infections: improving post-insertion catheter care. *J Hosp Infect* 2009;71:117-22.
65. Yébenes JC, Zaro T, Lavado E, Pérez M, Almirall J, Solsona M et al. Usefulness of a Catheter-Related Infection Team In Critical Care (CRITICC) to maintain low rates of primary bacteremia and catheter-related bloodstream infection. 37th Critical Care Congress, Nashville (Tennessee), 2008. *Critical Care medicine*, 2008; A43.
66. Sawyer M, Weeks K, Goeschel CA, Thompson DA, Berenholtz SM, Marsteller JA et al. Using evidence, rigorous measurement, and collaboration to eliminate central catheter-associated bloodstream infections. *Crit Care Med* 2010; 38:S292–8.
67. Miller MR, Griswold M, Harris JM, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics* 2010;125:206–13.

68. Sannoh S, Clones B, Munoz J, Montecalvo M, Parvez B. A multimodal approach to central venous catheter hub care can decrease catheter-related bloodstream infection. *Am J Infect Control* 2010;38:424–9.
69. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:222-42.
70. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMRW Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:759-69.
71. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven D, Flynn P, O'Grady N et al. 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.
72. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011;53:697-710.
73. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
74. Yebenes JC, Capdevila JA. Infección relacionada con catéteres intravasculares. *Med Clin* 2002;119:500-7.
75. Pirson M, Dramaixb M, Struelensc M, Rileyd TV, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2005;59:33–40.

76. Thompson DS. Estimates of the rate of acquisition of bacteraemia and associated excess mortality in a general intensive care unit: a 10 year study. *J Hosp Infect.* 2008;69:56–61.
77. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Soto JM, Castañon J, Franco G et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective and matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:31-5.
78. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The attributable cost, length of hospital stay and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina: a prospective and matched analysis. *Am J Infect Control* 2003;31:475-80.
79. Kilgore M, Brossette S. Cost of bloodstream infections. *Am J Infect Control.* 2008;36(10):S172 e171-S172 e173.
80. Srinivasan A, Wise M, Bell M, Cardo D, Edwards J, Fridkin S et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: central line-associated blood stream infections– United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:243–8.
81. Sánchez-Velázquez LD, Ponce de León Rosales S, Rangel Frausto MS. The Burden of Nosocomial Infection in the Intensive Care Unit: Effects on Organ Failure, Mortality and Costs. A Nested Case-Control Study. *Arch Med Res.* 2006;37:370–5.
82. Olaechea P, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Otal J, Insausti J, Lopez-Pueyo MJ and the ENVIN-HELICS group. Morbidity and mortality associated with primary and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:21-29.

83. Riu M, Terradas R, Sala M, Knobel H, Grau S, Cots F. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:137-42.
84. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355:1864–68.
85. Pronovost P, Deedham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32.
86. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reduction in central line-associated bloodstream infections among patients in intensive care units, Pennsylvania, April 2001-March 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1013–16.
87. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32:2014–20.
88. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, Watson S, Lubomski LH, Berenholtz SM et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ* 2010;340:c309.
89. Marschall J, Leone C, Jones M, Nihill D, Fraser VJ, Warren DK. Catheter-associated bloodstream infections in general medical patients outside the intensive care unit: a surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:905-9.
90. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for

2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37:783–805.

91. Woeltje KF, McMullen KM, Butler AM, Goris AJ, Doherty JA. Electronic surveillance for healthcare-associated central line-associated bloodstream infections outside the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:1086-90. doi: 10.1086/662181.
92. Freixas N, Bella F, Limón E, Pujol M, Almirante B, Gudiol F. Impact of a multimodal intervention to reduce bloodstream infections related to vascular catheters in non-ICU wards: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2012 doi: 10.1111/1469-0691.12049.
93. Capdevila JA. El catéter periférico: El gran olvidado de la infección nosocomial. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:1-5
94. National and State Healthcare-Associated Infections Standardized Infection Ratio Report. http://www.cdc.gov/hai/pdfs/SIR/national-SIR-Report_03_29_2012.pdf. Acceso el 30/04/2013.
95. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al., Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162–e193.
96. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of health-care associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and the costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:101-14.
97. Kim JS, Holtom P, Vigen C. Reduction of catheter-related bloodstream infections through the use of a central venous line bundle: Epidemiologic and economic consequences. *Am J Infect Control* 2011;39:640-6.
98. Rosenthal V, Maki D, Rodrigues C, Álvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Sobreyra-Oropeza M et al. Impact of International Nosocomial Infection

- Control Consortium (INICC) Strategy on Central Line–Associated Bloodstream Infection Rates in the Intensive Care Units of 15 Developing Countries. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1264-72.
99. Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, Gledhill KS, Streed SA, Kiger B et al. Education of physicians in training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med* 2000;132:641-8.
100. Cookson ST, Ihrig M, O'Mara EM, Denny M, Volk H, Banerjee SN et al. Increased bloodstream infection rates in surgical patients associated with variation from recommended use and care following implementation of a needleless device. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:23-7.
101. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:12-7.
102. Weber DJ, Brown VM, Sickbert-Bennett EE, Rutala WA. Sustained and prolonged reduction in central line-associated bloodstream infections as a result of multiple interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:875-77.
103. Marschall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl 1):S22–S30.
104. Million lives campaign getting started kit—how-to guide: prevent central line associated bloodstream infection. Cambridge, MA, USA: Institute for Healthcare Improvement, 2006; 26.
<http://www.ihl.org/IHI/Programs/Campaign/CentralLineInfection.htm>.
[Acceso el 27 Marzo 2013]

105. Miller S, Maragakis L. Central line-associated bloodstream infection prevention. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:412-22. doi: 10.1097/QCO.0b013e328355e4da.
106. Munoz-Price LS, Dezfulian C, Wyckoff M, Lenchus JD, Rosalsky M, Birnbach DJ et al. Effectiveness of stepwise interventions targeted to decrease central catheter-associated bloodstream infections *Crit Care Med.* 2012;40:1464-9. doi:10.1097/CCM.0b013e31823e9f5b.
107. Guerin K, Wagner J, Rains K, Bessesen M. Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. *Am J Infect Control* 2010;38:430–3.
108. Cherry RA, West CE, Hamilton MC, Rafferty CM, Hollenbeak CS, Caputo GM. et al. Reduction of central venous catheter associated blood stream infections following implementation of a resident oversight and credentialing policy. *Patient Saf Surg* 2011;5:15.
109. Comer A, Harris AD, Shardell M, Braun B, Belton BM, Wolfsthal SD et al. Attaining Safety for Patients through Interdisciplinary Risk Reduction Efforts (ASPIRRE) Subgroup. Web-based training improves knowledge about central line bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1219–22.
110. U.S. Department of Health and Human Services, HHS action plan to prevent healthcare-associated infections. <http://www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/actionplan/>.
111. Palomar M, Álvarez F, Riera M, León C, López MJ, Díaz C et al. y Grupo de Trabajo del Estudio Piloto “Bacteriemia Zero”. Prevención de la bacteriemia relacionada con catéteres en UCI mediante una intervención multifactorial. *Informe del estudio piloto. Med Intensiva* 2010;34:581-9.
112. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance

- with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet 2000; 356:1307-12.
113. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Brusco PA et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:231-8.
114. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. Am J Med 1991; 91:197S-205S.
115. Lee DH, Jung KY, Choi YH. Use of maximal sterile barrier precautions and/or antimicrobial-coated catheters to reduce the risk of central venous catheter-related bloodstream infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:947-50.
116. Arrighi DA, Farnell MB, Mucha P Jr., Istrup DM, Anderson DL. Prospective, randomized trial of rapid venous access for patients in hypovolemic shock. Ann Emerg Med 1989;18:927-30.
117. Ahmed Z, Mohyuddin Z. Complications associated with different insertion techniques for Hickman catheters. Postgrad Med J 1998; 74:104-7.
118. Lorente L, Henry C, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. Crit Care 2005;9:R631-5.
119. Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL, Currie BP, Aldrich TK, Bryan-Brown CW et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. Crit Care Med 2005;33:13-20.

120. Cimochoowski GE, Worley E, Rutherford WE, Sartain J, Blondin J, Harter H. Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 1990;54:154-61.
121. Valles J, Fernández I, Alcaraz D, Chacón E, Cazorla A, Canals M, et al. Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an intensive care unit for adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:847-53.
122. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;136:792-801.
123. Safdar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 2006;43:474-84.
124. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Golledge C et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2133-9.
125. Bleyer AJ, Mason L, Russell G, Raad II, Sherertz RJ. A randomized, controlled trial of a new vascular catheter flush solution (minocycline-EDTA) in temporary hemodialysis access. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:520-4.
126. Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, Umphrey J, Roberts WM, Sherertz R et al. Minocycline-thylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis* 2003;36:116-9.

127. Jurewitsch B, Lee T, Park J, Jeejeebhoy K. Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:242-4.
128. Hockenhull JC, Dwan K, Boland A, Smith G, Bagust A, Dündar Y 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:iii-iv,xi-xii,1-154.
129. van dW, van Woensel JB. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003295.
130. Rice L. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patient). *Arch Intern Med* 2004;164:1961-4.
131. Kethireddy S, Safdar N. Urokinase lock or flush solution for prevention of bloodstream infections associated with central venous catheters for chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *J Vasc Access* 2008;9:51-7.
132. Ostendorf T, Meinhold A, Harter C, Salvwender H, Egerer G, Geiss HK et al. Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients-a double-blind, randomised, prospective, controlled trial. *Support Care Cancer* 2005;13:993-1000.
133. Logghe C, Van OC, D'Hoore W, Ezzedine H, Wauters G, Haxhe JJ. Evaluation of chlorhexidine and silversulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1997;37:145-56.

134. Marik PE, Abraham G, Careau P, Varon J, Fromm RE Jr. The ex vivo antimicrobial activity and colonization rate of two antimicrobial-bonded central venous catheters. *Crit Care Med* 1999;27:1128-31.
135. Raad I, Darouiche R, Hachem R, Mansouri M, Bodey GP. The broad-spectrum activity and efficacy of catheters coated with minocycline and rifampin. *J Infect Dis* 1996;173:418-24.
136. 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.
137. Sampath LA, Tambe SM, Modak SM. In vitro and in vivo efficacy of catheters impregnated with antiseptics or antibiotics: evaluation of the risk of bacterial resistance to the antimicrobials in the catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:640-6.
138. Lawrence LW, Delclos GL, Felknor SA, Johnson PC, Frankowski RF, Cooper SP et al. The effectiveness of a needle-free intravenous connection system: an assessment by injury rate and user satisfaction. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:175-82.
139. Maragakis LL, Bradley KI, Song X, Beers C, Miller MR, Cosgrove SE et al. Increased catheter-related bloodstream infection rates after the introduction of a new mechanical valve intravenous access port. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:67-70.
140. Yebenes JC, Delgado M, Sauca G, Serra-Prat M, Solsona M, Almirall J et al. Efficacy of 3 different valve systems of needlefree closed connectors in avoiding access of microorganisms to endovascular catheters after incorrect handling. *Crit Care Med* 2008;36:2558-61.
141. Bouza E, Muñoz P, López-Rodríguez J, Pérez J, Rincón C, Martín Rabadán P et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from

- intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. *J Hosp Infect* 2003;54:279-87.
142. Brown JD, Moss HA, Elliot TS. The potential for catheter microbial contamination from a needleless connector. *J Hosp Infect* 1997;36:181-9.
143. Luebcke MA, Arduino MJ, Duda DL, Dudar TE, McAllister SK, Bland LA, et al. Comparison of the microbial barrier properties of a needleless and a conventional needle-based intravenous access system. *Am J Infect Control* 1998;26:437-41.
144. Yébenes JC, Martinez R, Serra-Prat M, Sauca G, Capdevila JA, Balanzo X et al. Resistance to the migration of micro-organisms of a needle-free disinfectable connector. *Am J Infect Control* 2003;31:462-4.
145. Casey AL, Worthington T, Lambert PA, Quinn D, Faroqui MH, Elliott TS. A randomized, prospective clinical trial to assess the potential infection risk associated with the PosiFlow needleless connector. *J Hosp Infect* 2003;54:288-93.
146. Yébenes JC, Vidaur L, Serra-Prat M, Sirvent JM, Batlle J, Motje M et al. Prevention of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients using a disinfectable, needle-free connector: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control* 2004;32:291-5.
147. Esteve F, Pujol M, Limón E, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R et al. Bloodstream infection related to catheter connections: a prospective trial of two connection systems. *J Hosp Infect* 2007;67:30-4.
148. Maki D. In vitro studies of a novel antimicrobial luer-activated needleless connector for prevention of catheter-related bloodstream infection. *Clin Inf Dis* 2010;50:1580-7.
149. Chernecky C, Waller J. Comparison of bacterial CFUs in five intravenous connectors. *Clin Nurs Res* 2010;19:416-28.

150. Seymour VM, Dhallu TS, Moss HA, Tebbs SE, Elliot TSJ. A prospective clinical study to investigate the microbial contamination of a needleless connector. *J Hosp Infect* 2000;45:165-8.
151. Trautmann M, Moosbauer S, Schmitz FJ, Lepper PM. Experimental study on the safety of a new connecting device. *Am J Infect Control* 2004;32:296-300.
152. Jarvis WR, Murphy C, Hall KH, Fogle PJ, Karchmer TB, Harrington G et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections Associated with Negative- or Positive-Pressure or Displacement Mechanical Valve Needleless Connectors. *Clin Inf Dis* 2009;49:1821-7.
153. Salgado CD, Chinnes L, Paczesny TH, Cantey JR. Increased rate of catheter-related bloodstream infection associated with use of a needleless mechanical valve device at long term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:684-8.
154. Rupp M, Sholtz L, Jourdan D, Jourdan DR, Marion ND, Tyner LK et al. Outbreak of bloodstream infection temporally associated with the use of an intravascular needleless valve. *Clin Infect Dis* 2007;44:1408-14.
155. Menyhay S, Maki D. Disinfection of Needleless Catheter Connectors and Access Ports With Alcohol May Not Prevent Microbial Entry: The Promise of a Novel Antiseptic-Barrier Cap *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:23-7.
156. Larson E. Handwashing and skin: physiologic and bacteriologic aspects. *Infection control* 1985;6:14-23.
157. Tietz A, Frei R, Dangel M, Bolliger D, Passweg J, Gratwohl A et al. Octenidine hydrochloride for the care of central venous catheter insertion sites in severely immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:703-7.

158. Marschall J, Mermel LA, Classen D, Raad I, O'Grady N, Harris JS et al. Strategies to Prevent Central Line–Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(S1):S22-S30.
159. Menyhay SZ, Maki DG. Preventing central venous catheter-associated bloodstream infections: development of an antiseptic barrier cap for needleless connectors. *Am J Infect Control*. 2008 Dec;36(10):S174.e1-5. doi: 10.1016/j.ajic.2008.10.006.
160. Schilling S, Doellman D, Hutchinson N, Jacobs BR. The impact of needleless connector device design on central venous catheter occlusion in children: a prospective, controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:85-90.

Anexo I. Tercer artículo

Influence of Design of Disinfectable Needle-free Connectors (DNC) in Catheter Hub Colonization Rates and its Importance in the Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection.

Maria Delgado MD(1), Juan Carlos Yébenes MD, PhD(2) , Josep A Capdevila MD, PhD(1), Goretti Sauca MD(3), Nares Arroyo MD(1), Adrià Albis MD(2), Ivana Anglade(2), Ale Gabillo MD₍₁₎.

(1)Internal Medicine Service, Hospital de Mataró, Barcelona, Spain

Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

(2)Intensive Care Unit, Hospital de Mataró, Barcelona, Spain

(3) Microbiology Service, Hospital de Mataró, Barcelona, Spain

Correspondence:

Dr María Delgado Capel

Internal Medicine Service, Hospital de Mataró

Crta. Cirera, s/n. 08304, Mataró, Barcelona, Spain

E-mail: mdelgadoca@cscdm.es

ABSTRACT

PURPOSE.

The aim of this study was to compare the rates of colonization of central venous and arterial catheter hubs fitted with two types of NCs (NP-NCs vs PP-NCs) in critically ill patients.

METHODS.

We designed a prospective randomized study to compare rates of catheter hub colonization. The study included all central venous and arterial catheters maintained for 3 or more days in patients admitted to a polyvalent intensive care unit. Patients were randomized to receive one of two types of NCs, a neutral displacement connector (NP-NCs) (Microclave, ICU Medical, San Diego, CA) or positive pressure connector (PP-NCs) (SmartsitePlus, Carefusion, San Diego, CA). The main outcome measure was the percentage of positive endoluminal swab cultures (>15 cfu) obtained of the catheter hub at day 3 and 7 of catheter use. All NCs were replaced every 7 days of use. Rates of hub colonization during all the catheter insertion every day 3 and 7 of NCs use were also obtained, as the rate of CRBSI in both groups.

RESULTS.

We obtained 326 cultures from 146 catheters (81 central venous catheters and 65 arterial catheters) in 70 patients. Total cumulative risk of 1250 catheter-days. Colonization rates at day 3 of insertion were 5/71 (7%) for the NDDNFC and 6/64 (9%) for the PPDNFC. On day 7 of insertion the rates had increased to 7/47 (14%) and 5/35 (14%) respectively, with no statistically significant differences between groups. Global swab cultures were positive in NP-NCs in 29/198 (14.6%) respect 17/128 (13.3%) in PP-NCs during the catheter use. We didn't observe any case of CRBSI.

CONCLUSIONS.

We didn't observe differences in terms of hub colonization using the positive or neutral pressure NCs at day 3 or 7 of use, neither during the all insertion period. In our

experience, the use of PP-NCs didn't resulted in significantly more frequent colonization of central venous or arterial catheter hubs respect NP-NCs.

Key words: Needleless connector, Needle-free connector, catheter infection, nosocomial infection, catheter colonization, hub colonization, prophylaxis

INTRODUCTION

The development of needleless connectors (NCs) that can be used with conventional syringes or luer infusion sets has led to decreases in needlestick injuries to health care workers that manipulates endovascular infusion sets ⁽¹⁾. Different NCs designs have been presented and incorporated to clinical practice, using split septum or preperforated Mechanical Valves, and recently incorporating positive pressure mechanisms. Positive pressure connectors were developed to avoid the negative pressure effect that supposes the removal of the syringe that could facilitate the catheter occlusion with a clot from the own patient. But the role of these devices and particularly of their design in the pathogenesis of CRBSI has been a subject of controversy. Experimental models have shown clear differences in colonization rates between different types of DNCs ^(2,3-7). Furthermore, outbreaks in CRBSI rates have been documented retrospectively when the connector type were changed. Unfortunately there are few prospective, randomized studies in this line ^(3,5,6,8-10).

The aim of this study was to compare the rates of colonization of central venous and arterial catheter hubs fitted with two types of NCs, one of them a neutral pressure NCs (NP-NCs) respect a positive pressure NCs (PP-NCs) in critically ill patients.

MATERIAL AND METHODS

A prospective, randomized clinical trial was carried out in a 14-bed polyvalent intensive care unit (ICU) in Hospital de Mataró (Barcelona, Spain). The aim of the study was to compare the microbial colonization rates associated with two different NCs models used on central venous catheters (CVCs) and arterial catheters (AC) in a population of critically ill medical-surgical patients.

The inclusion criteria were as follows: 1) patients older than 18 years admitted to the ICU of our center, 2) patient management requiring placement of a CVC or AC according to the criteria of the attending physician, 3) catheter insertion by puncture in the surgery area or ICU of our center within the previous 24 hours, and 4) informed consent for participation by patients or their legal representatives. The exclusion criteria were catheter insertion in another center more than 24 hours previously or catheter insertion over a guidewire.

Patients meeting these criteria were consecutively included at ICU admittance and randomly assigned to one of the two catheter groups by the sealed envelope procedure. In one group, catheters were fitted with SmartsitePlus (Carefusion, San Diego, CA), that is a positive pressure connector (PP-NCs) and in the other group with MicroClave (ICU Medical, San Diego, CA), that is a neutral pressure connector (NP-NCs). At the time of ICU admittance, we recorded the patient's demographic characteristics (age, sex), reason for hospitalization, comorbidity index, body mass index (BMI), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), risk factors for nosocomial infection (mechanical ventilation, nasogastric tube, urinary catheter, enteral nutrition, or parenteral nutrition), antibiotic or corticosteroid treatment, and the patient's final outcome. In addition, catheter-related data were recorded, including vascular placement (arterial or venous), day of insertion, anatomical insertion site, and day and reason for withdrawal. If catheter infection was suspected, the catheter cultures and/or blood cultures performed and their results were recorded.

Description of disinfectable needleless connectors (Figure 1)

MicroClave (Figure 1.1): Neutral-pressure DNC with a double lumen and split septum silicone seal. When the septum is compressed by the access luer, an internal blunt cannula penetrates the luer and the fluid path opens. When the access is removed, the septum returns to its original position and the fluid path is closed.

SmartSite Plus (Figure 1.2): Positive-pressure DNC, a silicone mechanical valve with an internal reservoir. When the septum is compressed by the syringe, the fluid path opens, and when the access is removed, a small bolus is generated as the internal reservoir returns to initial position.

Catheter handling and care

Catheters were inserted and manipulated according to our hospital protocol, based on the CDC HICPAC (2006) recommendations ⁽¹¹⁾, which were in force at the time of the study. The infusion system and NCs were assembled under sterile conditions at the time of insertion and were replaced every 7 days. The only exception was catheters used to infuse lipid solutions or blood products, which were changed at 24 hours, as indicated in guidelines ^(11,12,13).

The attending ICU nurses were trained in catheter management and were highly aware of the requirement to thoroughly disinfect the connectors with a cellulose wipe and 0.5% alcoholic chlorhexidine before and after their use. As part of standard protocol in our ICU, a nurse-medical team monitor the CRBSI rate, report results to the other ICU professionals, and implement educational measures when a rate increase is observed.

Definition and collection of microbiological samples

NCs were replaced every 7 days. On the third and seventh day of connector use, the pressurized line in arterial catheters and the distal infusion system in CVCs were temporarily disengaged using a strictly sterile technique to enable swabbing of the

catheter hub. In CVCs, the distal lumen was the infusion line most often manipulated, being used to obtain blood samples, for bolus drug administration, and for intermittent infusions. The medial lumen, used for total parenteral nutrition, was not monitored because NCs were not used in that line. The proximal lumen, used for infusing vasoactive drugs, was not done because it could alter patient's hemodynamic stability. To obtain the DNC sample, an alginate swab was pushed into the hub and rotated 3 to 5 times in the interior. This procedure was carried out in each individual patient using maximal sterile barriers (surgical cap, face mask, sterile gloves, and sterile gown) to avoid contamination in sample collection.

The main outcome measures were colonization of the hub, defined as more than 15 cfu growth on hub swab culture, and catheter-related bloodstream infection, established on isolation of the same microorganism in semiquantitative catheter tip culture and blood culture, with no evidence of an alternative infectious focus⁽¹²⁻¹⁴⁾. The decision to obtain blood cultures for diagnosing CRBI was at the discretion of the attending physician according to protocol in our center.

Calculation of sample size and statistical analysis

Previous clinical trials comparing DNCs and systems using conventional caps yielded connector colonization rates in the DNC group of 4.3% to 28%⁽¹⁵⁾ and CRBSI rates of 0.7% to 9%. The sample size required to detect a difference in the hub colonization rate of 5% in the best connector to 20% in the worst with an alpha error of 0.05 and a beta error of 0.10 would be 68 cultures per NCs group.

In the statistical analysis, 2x2 contingency tables (chi-square method) were used to assess differences between discontinuous variables. Significance was set at a *p* value of ≤ 0.05 . 95% IC was calculated to compare non-independent variables.

The study was evaluated and approved by the ethics committee of our hospital.

RESULTS

The study included 70 patients with a mean age of 69 years (25-92). The SAPS II at 24h following ICU admittance was 40.6. The reason for admittance was a medical condition in 72.8%, surgery in 21.4%, and a coronary condition in 5.7%. Mean duration of ICU stay was 7.6 days and mortality was 17%. The patient characteristics following randomization are shown in Table 1. There were no statistically significant differences between the groups.

Eighty-one CVCs were used in the randomized patients: 54.3% subclavian, 13.5% jugular, 6.1% femoral, and 25.9% peripherally placed. Mean duration of catheter insertion was 9.5 ± 7.3 days, with a total of 736 days at risk. Sixty-five arterial catheters (ArtC) were used, with radial insertion in 99% and femoral insertion in only 1 case. Mean duration of insertion of AC was 7.4 ± 5.7 days, with a total of 514 days at risk. No statistically significant differences in the catheter-related variables were found between groups (Table 2).

We obtained 326 hub cultures (198 in the NP-NCs and 128 in the PP-NCs) performed every day 3 and 7 since the insertion and after the periodical NCs replacement with rates of positive hub cultures of 14.6% and 13.3% respectively. The colonization rates at day 3 of insertion were 5/71 (7%) for the NP-NCs and 6/64 (9%) for the PP-NCs. On day 7 of insertion the rates had increased to 7/47 (14%) and 5/35 (14%) respectively, with no statistically significant differences between groups (Figure 2)

Main bacteria isolated were coagulase-negative staphylococci.

No cases of CRBSI were detected in either group during the study period.

DISCUSSION

In this prospective, randomized study, no significant differences were found in the catheter hub colonization rates associated with two different disinfectable needleless connectors systems. The hub colonization rate was 7% in the NP-NCs and 9% in PP-NCs on the third day and 14% in both groups on the seventh day. We replaced every 7 days the NCs. The summatory of positive cultures performed every day 3 and 7 after periodical NCs replacement during all the insertion of the catheters was neither different (14.6 vs 13.3%). Our results suggest that the risk of hub colonization is not higher with the PP-NCs than the NP-NCs.

Safety in patients requiring NCs use has been a source of controversy. The need to disinfect the connectors before use^(16,17) requires healthcare worker training⁽¹⁸⁾, a fact that has been interpreted as a limitation of these devices. The results obtained with DNCs have been good in experimental models in which disinfection is correct⁽³⁾, and in some studies in which participating nurses have been specifically instructed in their use⁽¹⁸⁾. Negative experiences following incorporation of these devices into health practice have also been reported, in some cases attributed to unfamiliarity with the device and improper handling⁽¹⁹⁾.

The major subject of discussion, generated from observational cohort studies, focuses on the safety of different connector designs, mainly those designed to generate a positive pressure. There is a lack of evidence in this question⁽¹¹⁾.

Some experimental models suggest that the connector design could be a determinant factor in this regard^(20,21). Moreover, some authors have reported outbreaks of CRBSI when this PP-NCs replaced NP-NCs^(19,22). In a prospective study performed in a pediatric population, the use of positive pressure connectors was associated with a higher risk of developing CRBSI⁽²³⁾. However, in another study that compared also NP-NCs to a different model of PP-NCs, as a part of a CRBSI prevention program, the

CRBSI rate was reduced significantly⁽²⁴⁾. The reasons for these associations are not known and it is also not known if this is a device-specific or class association, particularly as physical and mechanical properties of needleless connectors vary from device to device. Potential explanations for outbreaks associated with these devices include difficulty encountered in adequate disinfection of the surface of the connector due to physical characteristics of the device (plastic housing diaphragm interface, fluid flow properties (laminar vs.turbulent), potential fluid dead space, etc ⁽²¹⁾). Some studies have shown that the increase in CRBSIs with the change to luer-activated devices may be related to improper cleaning and infection control practices such as infrequently changing the devices ^(25,26).

Nonetheless, very few prospective studies have analyzed the true impact of connector type on the rate of infections⁽²⁷⁾ before us and only a randomized clinical trial could be able to definitively determine which is the best needleless connector.

Correct handling is essential when NCs are used. The absence of differences between the two connector models used in this study could be attributed in part to close adherence to catheter management recommendations on the part of the health staff. One experimental model, illustrated the importance of disinfection to prevent permeability of connectors to microorganisms, even above and beyond the differences in design ⁽³⁾. In our ICU, connector disinfection is one of the major points covered in the institutional guidelines for endovascular catheter management, in addition to the choice of the safest insertion site, the technique for sterile insertion, early catheter withdrawal when catheter is not necessary and monitoring and feedback strategies.

Several studies have analyzed the differences in bloodstream infection rates associated with changing the connectors and infusion administration sets every 24, 48, or 72 hours ^(28,29,30). To date, the data obtained do not indicate that more frequent replacement of these devices leads to lower CRBSI rates or a lower risk of developing

infection. The CDC guidelines recognize that there is a lack of evidence in this respect and advise against replacing these devices before 72 hours ⁽²⁸⁾. In many centers, this has been interpreted as an obligation to replace the systems every 72 hours. Other authors ⁽²⁶⁾, however, have shown that it is safe to change connectors and infusion administration sets every 7 days, in keeping with the results of the present study.

Our study has several limitations. Despite bloodstream infection could be understood as the major endpoint, the low incidence of CRBSI difficult the development of prospective randomized trials. The hub colonization rate could be considered a minor objective, but it has been related to the risk of catheter infection, according to some authors ^(15,31-34) and is little affected by factors other than connector handling. Clinical, microbiological, and electron microscopy studies have indicated that the hub is an important source of colonization of endovascular catheters ^(2,35-40); hence, prevention of hub and connector colonization is a clinically relevant objective ⁽³³⁾. Poor handling of connectors favors migration of microorganisms through the hub to the catheter lumen ⁽³³⁾ and is a main cause of CRBSI.

Although the recommended approach to diagnosing CRBSI is culture of the largest number of catheter lumens possible for maximum diagnostic yield ^(32,41) we only monitored the distal lumen because it is subjected to the greatest degree of handling in our unit, being reserved for bolus drug administration, blood sampling, hemodynamic monitoring, and perfusions that can be interrupted. The need for vasoactive drugs makes interruption of perfusion at the proximal lumen difficult, and administration of parenteral nutrition by the medial line does not require disinfectable connectors.

Lastly, it is difficult to measure adherence to connector disinfection recommendations if not by direct observation, and require an specific design.

In conclusion, we didn't observe differences in terms of hub colonization using the positive or neutral pressure NCs at day 3 or 7 of use, neither during the all insertion

period. In our experience, the use of PP-NCs didn't resulted in significantly more frequent colonization of central venous or arterial catheter hubs respect NP-NCs.

REFERENCES

1. Lawrence LW, Delclos GL, Felknor SA, Johnson PC, Frankowski RF, Cooper SP et al. The effectiveness of a needle-free intravenous connection system: an assessment by injury rate and user satisfaction. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:175-82.
2. Bouza E , Muñoz P, López-Rodríguez J, Pérez J, Rincón C, Martín Rabadán P, et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. *J Hosp Infect* 2003;54:279-87.
3. Yébenes JC, Delgado M, Sauca G, Serra-Prat M, Solsona M, Almirall J et al. Efficacy of 3 different valve systems of needlefree closed connectors in avoiding access of microorganisms to endovascular catheters after incorrect handling. *Crit Care Med* 2008; 36:2558-2561.
4. Brown JD, Moss HA, Elliot TS. The potential for catheter microbial contamination from a needleless connector. *J Hosp Infect* 1997;36:181-9.
5. Luebcke MA, Arduino MJ, Duda DL, Dudar TE, McAllister SK, Bland LA, et al. Comparison of the microbial barrier properties of a needleless and a conventional needle-based intravenous access system. *Am J Infect Control* 1998;26:437-441.
6. Yébenes JC, Martínez R, Serra-Prat M, Sauca G, Capdevila JA, Balanzo X et al. Resistance to the migration of micro-organisms of a needle-free disinfectable connector. *Am J Infect Control* 2003;31:462-4.
7. Casey AL, Worthington T, Lambert PA, Quinn D, Faroqui MH, Elliott TS. A randomized, prospective clinical trial to assess the potential infection risk associated with the PosiFlow needleless connector. *J Hosp Infect* 2003;54:288-93.
8. Yébenes JC, Vidaur L, Serra-Prat M, Sirvent JM, Batlle J, Motje M et al. Prevention of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients using a disinfectable, needle-free connector: a randomized controlled trial. *Am J Infect Control* 2004;32:291-5.

9. Esteve F, Pujol M, Limón E, Saballs M, Argerich MJ, Verdaguer R et al. Bloodstream infection related to catheter connections: a prospective trial of two connection systems. *J Hosp Infect* 2007;67:30-34.
10. Jarvis WR, Murphy C, Hall KH, Fogle PJ, Karchmer TB, Harrington G et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections Associated with Negative- or Positive-Pressure or Displacement Mechanical Valve Needleless Connectors. *Clin Inf Dis* 2009;49(12):1821-1827.
11. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMRW Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 759-69./// *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(9):e162–e193
12. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad I, O'Grady N, Harris JS et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Intravascular Catheter-Related Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 222-242.
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Caven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter–related infection : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2009; 49: 1-45.
14. Yebenes JC, Capdevila JA. Infección relacionada con catéteres intravasculares. *Med Clin* 2002; 119: 500-507.
15. Bouza E, Muñoz P, Burillo A, Lopez-Rodriguez J, Fernández Pérez , Pérez MJ et al. Cardiovascular Infection Study Group. The challenge of anticipating catheter tip colonization in major heart surgery patients in the intensive care unit: are surface cultures useful? *Crit Care Med* 2005;33(9):1953-60.
16. The Joint Commission. Accreditation Program: Hospitals. National Patient Safety Goals. 2009.

http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/09_hap_nps_gs.htm

17. Marschall J, Mermel LA , Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(1):S22-S30.
18. Horvath B, Norville R, Lee D, Hyde A, Gregurich MA, Hockenberry M. Reducing central venous catheter-related bloodstream infections in children with cancer. *Onc Nurs Forum* 2009;36(2):232-238
19. Cookson ST, Ihrig M, O'Mara EM, Denny M, Volk H, Banerjee SN et al. Increased bloodstream infection rates in surgical patients associated with variation from recommended use and care following implementation of a needleless device. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:23-27.
20. Rupp M, Sholtz L, Jourdan D, Marion ND, Tyner LK, Fey PD et al. Outbreak of bloodstream infection temporally associated with the use of an intravascular needleless valve. *Clin Inf Dis* 2007;44:1408-14.
21. Maragakis LL, Bradley KI, Song X, Beers C, Miller MR, Cosgrove SE et al. Increased catheter-related bloodstream infection rates after the introduction of a new mechanical valve intravenous access port. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:67-70.
22. Field K, McFarlane, Cheng A, Hughes AJ , Jacobs E, Styles K et al. Incidence of catheter-related bloodstream infection among patients with a needleless, mechanical valve-based intravenous connector in an Australian hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:610-613.
23. Schilling S, Doellman D, Hutchinson N, Jacobs BR. The impact of needleless connector device design on central venous catheter occlusion in children: a prospective, controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:85-90.

24. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics* 2008; 121:915–23.
25. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Line-associated bloodstream infections in pediatric intensive-care-unit patients associated with a needleless device and intermittent intravenous therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:772–7.
26. Do AN, Ray BJ, Banerjee SN, Illian AF, Barnett BJ, Pham MH et al. Bloodstream infections associated with needleless device use and the importance of infection control practices in the home health care setting. *J Infect Dis* 1999;179:442-8.
27. Yébenes JC, Sauca G, Solsona M, Martinez R, Serra-Prat M, Gil P, et al. Safety of positive-pressure valve connectors in arterial catheters inserted into critically ill patients. *J Hosp Infect* 2004;70:341-435
28. Rickard CM, Lipman J, Courtney M, Siversen R, Daley P. Routine changing of intravenous administration sets does not reduce colonization or infection in central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(8):650-5.
29. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control* 1996;24:262-293.
30. Maki DG, Botticelli JT, LeRoy ML, Thielke TS. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48-vs 72-hours intervals: 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA* 1987;258:1777-81.
31. Mahieu L, De Dooy J, De Muynck M, Van Melckebeke G, Ieven M, Van Reempts P. Microbiology and risk factors for catheter exit-site and –hub colonization in neonatal intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(6):1-5.
32. Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon J, Wilcox MH. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* 2003;31:1688-1690.

33. Sirvent JM, Vidaur L, García M, Ortiz P, de Batlle J, Motjé M et al. Colonization of the medial lumen is a risk factor for catheter-related bloodstream infection. *Intensive Care Med* 2006;32(9):1404-8.
34. Mermel LA. What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis* 2011 Jan 15;52(2):211-2. doi: 10.1093/cid/ciq108.
35. Atela I, Coll P, Rello J, Quintana E, Barrio, J March F et al. Serial surveillance cultures of skin and catheter hub specimens from critically ill patients with central venous catheters: molecular epidemiology of infection and implications for clinical management and research. *J Clin Microbiol* 1997 Jul;35(7):1784-90.
36. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004;30:62-67.
37. Dobbins BM, Kite P, Wilcox MH. Diagnosis of central venous catheter related sepsis - a critical look inside. *J Clin Pathol* 1999;52:165-172.
38. Mahieu LM, De Muynck AO, Leven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;48:108-116.
39. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sadlowski 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;168:400-407
40. Rijnders B, Wijngaerden E, Peetermans W. Catheter tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: How strong is the evidence. *Clin Inf Dis* 2002;35:1053-8.
41. Guembe M, Rodriguez-Créixems M, Sanchez-Carrillo C, Pérez-Parra A, Martín-Rabadán P, Bouza E. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Inf Dis* 2010;50:1575-79.

Figure 1. The two types of disinfectable NCs connectors used in this study

Figure 1.1 NP-NCs; Figure 1.2 PP-NCs

Figure 1.1



Figure 1.2



Figure 2. Overall hub colonization rates in the two connector groups at day 3, day 7 and sumatory of all cultures performed every day 3 and 7 after NCs periodical replacement (all NCs were replaced every 7 days).

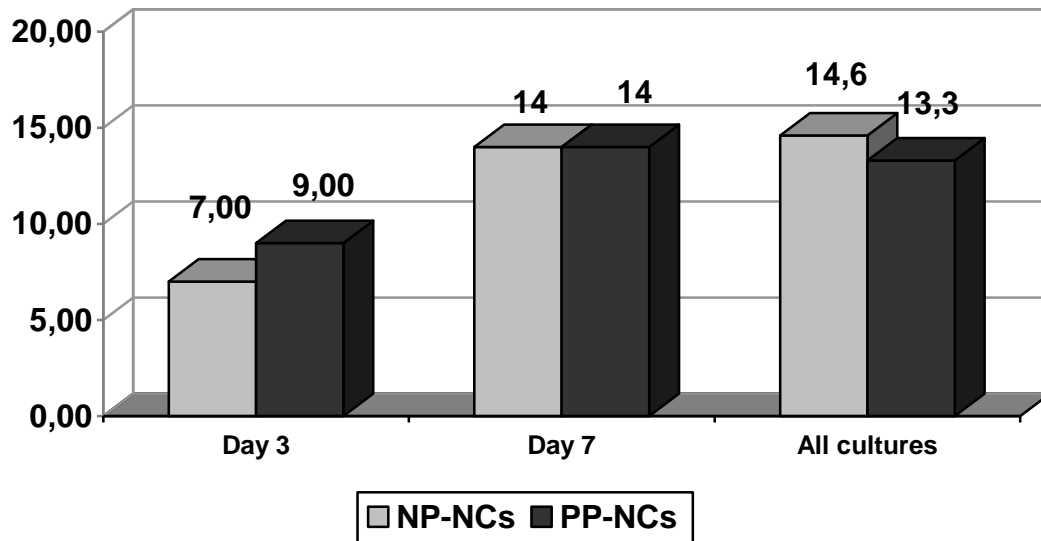


Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the two catheter groups

Patients	NPC	PPC	p
n	35	35	0.454
Men n, (%)	21 (60)	24 (68.5)	
Catheters, n	77	69	
Catheters/patient	2.2 (1-8)	1.9 (1-5)	
Age, years (SD)	70.4 (14.23)	68.7 (14.7)	0.625
Reason for admittance n(%)			
Medical	30 (85.7)	24 (68.5)	} 0.085
Surgical	4 (11.42)	11 (31.4)	
Coronary	1 (2.85)	0	
SAPS II (SD)	41.8 (11.29)	39.2 (11.8)	0.349
RF n (%)			
MV	22(64.7)	22(62.8)	1.000
NGT	21(61.7)	23(65.7)	0.621
UC	30(88.2)	35(100)	0.027 (Fisher)
EntN	6(17.6)	3(8.5)	0.239 (Fisher)
TPN	5(14.3)	9(25.7)	0.232
ATB	26(76.4)	22(62.8)	0.303
CT	6(17.6)	5(14.2)	0.743

NPC, neutral pressure connector; PPC, positive pressure connector; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; RF, risk factors for infection; MV, mechanical ventilation; NGT, nasogastric tube; UC: urinary catheter, EntN, enteral nutrition; TPN, total parenteral nutrition; ATB, antibiotic; CT, corticosteroid treatment
 Results indicate number (%), unless otherwise specified.

Table 2. Catheter-related characteristics in the two catheter groups

Connector model	NPC	PPC	p
Nº of catheters (n,%) IC 95%	77	69	
CVC	41 (53.2)	40 (57.9)	0.566
	(41.5 - 64.7)	(45.4 - 69.7)	
Arterial	36 (46.7)	29 (42)	
	(35.2 - 58.4)	(30.2 - 54.5)	
Insertion site			
Subclavian	23 (29.8)	21 (30.43)	0.079
	(19.9 - 41.3)	(19.9 - 42.6)	
Jugular	2 (2.59)	9 (13.03)	
	(0.3 - 9)	(6.1 - 23.3)	
Femoral	4 (5.19)	1 (1.44)	0.366
	(1.4 - 12.7)	(0.03 - 7.8)	
Brachial	12 (15.58)	9 (13.03)	
	(8.3 - 25.6)	(6.1 - 23.3)	
Radial artery	35 (45.45)	29 (42.02)	
	(34.06 - 57.2)	(30.2 - 54.5)	
Femoral artery	1 (1.29)	0	
Length if insertion, days			
CVC	387	286	
ArtC	349	228	
Total	736	514	
Length of insertion, mean, +/- SD (Range)			
CVC	9.43 +/- 6.76	7.15 +/- 5.68	0.105
	(3-29)	(2-28)	
ArtC	9.69 +/- 8	7.86 +/- 5.82	0.306
	(2-24)	(2-25)	
Total	9.55 +/- 7.33	7.44 +/- 5.7	0.056
	(2-29)	(2-28)	

NPC: neutral pressure connector, PPC: positive pressure connector, CVC: central venous catheter, ArtC: arterial catheter, SD, standard deviation.