



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**COMPLICACIONES DE INFECCIONES ASOCIADAS A
CATÉTER VENOSO POR *Staphylococcus epidermidis*
PRODUCTOR Y NO PRODUCTOR DE BIOPELÍCULA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A :

DR. NADIR ERNESTO CÁZARES RODRÍGUEZ

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS**

**ASESORA
D. EN C. NORMA VELAZQUEZ GUADARRAMA**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**COMPLICACIONES DE INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTER VENOSO
CENTRAL POR *Staphylococcus epidermidis* PRODUCTOR Y NO
PRODUCTOR DE BIOPELÍCULA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. NADIR ERNESTO CÁZARES RODRÍGUEZ

TUTOR

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

ASESOR

DRA. EN C. NORMA VELÁZQUEZ G.

**JEFE DEL LABORATORIO DE BACTERIOLOGÍA INTESTINAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2008

DEDICATORIA

*A Dios,
Fuerza creadora que me ha sostenido en mis peores momentos.*

*A mis padres,
Maestros en la vida, por su apoyo incondicional y por su mejor herencia: mi
profesión. No me alcanzaría la vida para compensarlos por todo lo que han hecho
por mí, los amo.*

*A mis hermanos,
por compartir crecer juntos en una etapa de mi vida y por su comprensión en la
distancia.*

*A Doña Chole,
por sus sabias enseñanzas y ser un gran ejemplo de vida.*

*A Silene,
por todo tu amor, apoyo y comprensión, tanto en las buenas como en las malas.*

*A mis compañeros,
Luis Fernando, Roberto y Víctor Hugo por hacerme el camino más agradable.*

*A mis profesores
Por sus enseñanzas tanto académicas como de la vida cotidiana.*

AGRADECIMIENTOS

¿Cómo decir GRACIAS cuando hay tantas personas a quienes agradecer?

Estoy profundamente agradecido a todas aquellas personas que se han cruzado en mi vida, y me han llenado con su presencia, experiencia, sabiduría y han contribuido a que llegue hasta este momento.

A la Dra. Margarita Nava por el apoyo para la realización de este proyecto.

A la Dra. Norma Velázquez por aceptarme en su laboratorio y contribuir inmensamente en la realización de este trabajo.

A mis maestros pediatras por su gran labor y ejemplo.

Con especial gratitud a los niños, que con inigualable entereza son libros abiertos y quienes tanto me han enseñado.

ÍNDICE

	PÁGINA
1. Resumen	1
2. Antecedentes.	3
3. Marco Teórico.	5
3.1 Microbiología	5
3.2 Patogenia.....	7
3.3 Biopelícula.....	8
3.4 Técnicas de detección de biopelícula.....	10
4. Complicaciones.....	10
4.1 Bacteriemia persistente.....	11
4.2 Endocarditis.....	11
4.3 Trombosis séptica.....	12
5. Justificación	13
6. Pregunta de Investigación	13
7. Hipótesis	14
8. Objetivo General	14
8.1 Objetivos Específicos.....	14
9. Material y métodos	15
9.1 Tipo de estudio.....	15
9.2 Universo de estudio.....	15
9.3 Identificación de las cepas.....	15
9.4 Susceptibilidad a antibióticos.....	16
9.5 Formación de biofilm.....	16
9.6 Criterios de inclusión.....	17
9.7 Criterios de exclusión	17
9.8 Criterios de eliminación.....	17
9.9. Definición de variables.....	17
9.10 Análisis estadístico.....	19
9.11 Consideraciones éticas.....	19

10. Recursos	20
11. Resultados	21
12. Discusión.....	26
13. Conclusiones.....	29
14. Recomendaciones.....	30
15. Bibliografía.....	31

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Distribución por sexo.....	21
Figura 2. Distribución por grupos de edad.....	21
Figura 3. Número de casos por servicio	22
Figura 4. Promedio días estancia por servicio	22
Figura 5. Sitios de inserción de catéter venoso central	23
Figura 6. Sensibilidad a oxacilina	24
Figura 7. Complicaciones secundarias a infección relacionada a catéter venoso central	24
Figura 8. Cepas productoras de biofilm	25
Figura 9. Cepas productoras de biofilm relacionadas con complicaciones	25
Cuadro 1. Muestra el promedio de días de estancia hospitalaria en el grupo de pacientes	23

1. Resumen

Complicaciones de infecciones asociadas a catéter venoso central por *Staphylococcus epidermidis* productor y no productor de biopelícula

ANTECEDENTES: Los catéteres intravasculares (CIV) constituyen un avance tecnológico en la medicina moderna. Sin embargo su uso se ha asociado a infecciones, las cuales son potencialmente fatales hasta en 12- 15%. El germen más comúnmente aislado en infección de CIV *S. epidermidis* en un 34%. El microorganismo tiene la capacidad de producir biopelícula que le confiere resistencia a la terapia antibiótica. La persistencia del microorganismo puede asociarse con complicaciones tales como endocarditis, trombosis séptica, persistencia de bacteriemia.

MARCO TEÓRICO: Las complicaciones relacionadas a infecciones relacionadas a catéter prolongan el tiempo de estancia hospitalaria, incrementan los costos de atención. Desconocemos las complicaciones de las cepas de *S. epidermidis* productoras de biopelícula en infección relacionada a catéter venoso central.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: ¿Que diferencia existe entre las complicaciones asociadas a catéter venoso central en infecciones por *Staphylococcus epidermidis* productores y no productores de biopelícula?

OBJETIVO GENERAL: Describir las complicaciones asociadas a catéter venoso central en infecciones por *Staphylococcus epidermidis* productor y no productor de biopelícula en el hospital infantil de México Federico Gómez en el período de 1º de Enero al 31 de Diciembre del 2006.

HIPÓTESIS: En infecciones asociadas a catéter venoso central por *Staphylococcus epidermidis* productores de biopelícula se espera mayor número de eventos de complicaciones

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, comparativo. Criterios de inclusión: todos los pacientes hospitalizados en HIMFG desde el 1º de Enero al 31 de Diciembre 2006 con infección nosocomial relacionada a catéter por *S. epidermidis*. Criterios de exclusión. Pacientes cuyas cepas no se encuentren almacenadas en el cepario del laboratorio de bacteriología intestinal. Pacientes con infección relacionada a catéter venoso central en la cual se haya retirado el mismo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: se realizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Se obtuvieron frecuencias simples y proporciones de grupos de edad, sexo, servicio en el que estaban hospitalizados, días de estancia, días de colocación de catéter, presencia de biopelícula. Se realizó análisis con tablas de contingencia relacionando la presencia de complicaciones con la producción o no de biopelícula, el sitio de colocación de catéter, el servicio en el que el paciente estaba hospitalizado, obteniéndose además χ^2 .

CONSIDERACIONES ÉTICAS: dado que el estudio es de tipo retrospectivo y no se realizará procedimiento directo a los pacientes no es necesario el consentimiento informado.

2. ANTECEDENTES

Los catéteres intravasculares (CIV) han sido un importante avance tecnológico en la medicina moderna. Cada año en los Estados Unidos de Norteamérica se colocan más de 150 millones de dispositivos intravasculares los cuales se utilizan para administración intravenosa de medicamentos, líquidos, productos sanguíneos, nutrición parenteral o bien para monitorización del estado hemodinámico del paciente. De estos dispositivos más de 5 millones son catéteres venosos centrales.^{1, 2} Sin embargo el uso de un catéter intravascular no se encuentra exento de riesgos, dado que se ha asociado a la presencia de procesos infecciosos. La infección relacionada a catéter (IRCIV) es la situación más seria asociada con el uso de un dispositivo intravascular y es responsable de costos médicos significativos. Se estima que ocurren en promedio 250, 000 episodios de IRCIV en los hospitales en los Estados Unidos, la mayoría de ellas están relacionadas a diferentes tipos de catéteres intravasculares, en particular los que no se encuentran tunelizados.³ La IRCIV es una causa común de sepsis en la edad pediátrica. En Estados Unidos se describe en promedio 7.3 infecciones por cada 1000 días de catéter.⁴ Los factores de riesgo para IRCIV son variables y dependerán de acuerdo al tipo de catéter utilizado, el tipo de hospital, unidad o servicio en el que se encuentre el paciente, el sitio de inserción del catéter y la duración del mismo. La mortalidad estimada atribuible a estos dispositivos va desde 12 – 25%. La importancia clínica y epidemiológica de las IRCIV radica en que incrementa los días de hospitalización, lo que redundará en un mayor costo tanto para el paciente como para la unidad médica donde es atendido, sin olvidar además el incremento en la mortalidad, misma que es ajena a la causa por la cual el paciente ingreso al hospital. Hasta un 50% de las IRCIV ocurren en pacientes con cuidados críticos.³

Existen 4 fuentes potenciales para una IRCIV: 1) la colonización extra luminal del catéter la cual tiene su origen principalmente a partir de la piel, 2) menos comúnmente por una diseminación hematogena, 3) la colonización del lumen del

catéter, 4) infusión de soluciones contaminadas. Desde hace mucho tiempo se sabe que el primero de las probables fuentes citadas constituye el principal origen de la colonización e infección.⁵

El germen más comúnmente aislado IRCVC es *S. epidermidis* en un 34%, seguido por *S. aureus* en un 25 %, posteriormente bacilos Gram negativos. La mortalidad asociada es más alta con *S. aureus* (8.2%), sin embargo *S. epidermidis* tiene la capacidad de producir biopelícula o biofilm lo cual es la causa principal de la persistencia de infecciones debidas a este microorganismo.² Dentro del estudio de la patogenia de las infecciones por *S. epidermidis* el biofilm, como factor de virulencia, ha recibido gran atención en los últimos años. La biopelícula protege a las bacterias de la acción de los anticuerpos, del ataque de las células fagocíticas y de los tratamientos antimicrobianos, lo que ocasiona que las infecciones por bacterias productoras de biofilm no sean completamente eliminadas, produciendo episodios recurrentes y la mayoría de las veces deben resolverse sustituyendo el implante. La persistencia del microorganismo puede asociarse con complicaciones tales como endocarditis, trombosis séptica, persistencia de bacteriemia.

El objetivo de este trabajo es describir el comportamiento clínico de las infecciones relacionadas a catéter venoso central por *S. epidermidis* productor de biofilm y el de aquellas cepas que no lo producen.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Microbiología

El término *Staphylococcus*, proviene del griego “*Staphyle*”: racimo de uvas y “*kokkus*”: grano o baya. El término fue acuñado por el cirujano escocés Sir Alexander Ögtson en 1880, después de describir las características microscópicas (racimo de uvas).

Son microorganismos no móviles, no forman esporas, son Gram positivos. Inicialmente se clasificaron junto con los géneros *Stomatococcus* y *Planococcus* en la familia *Micrococcaceae*. Actualmente con técnicas de hibridación de DNA y RNAr, se ha visto que se encuentran más relacionados con el género recién descrito de *Macroccoccus* y tiene una relación con los géneros *Bacillus*, *Salinicoccus*, *Gamella*, *Listeria*, *Planococcus*, *Brochotrix*.⁹

Algunas diferencias de *Staphylococcus* y *Micrococcus* son la cantidad de Citosina - Guanina (C-G) la cual es menor en los *Staphylococcus* (30 – 39%) que en los *Micrococcus* (63- 73%). También existe diferencia en la estructura de la pared celular, los *Staphylococcus* poseen ácidos teicoicos unidos al peptidoglucano mientras que los micrococos no. Dentro de la familia *Micrococcaceae* el género *Staphylococcus* puede diferenciarse por varias pruebas

- 1) Producción aeróbica de ácido a partir de glucosa
- 2) Sensibilidad a 200 µg de lisostafina
- 3) Crecimiento en caldo BHI con NaCl al 12% y
- 4) Producción de ácido a partir de glicerol en presencia de eritromicina

El género *Staphylococcus* se encuentra en el Phylum BXIV *Firmicutes*, la Clase III *Bacilli*, Familia *Staphylococcaceae*. Tiene cuatro géneros *Staphylococcus*, *Gemella*, *Macroccoccus* y *Salinococcus*. 6

El género *Staphylococcus* comprende 32 especies, 16 de las cuales se encuentran en los humanos. Tienen forma esférica de 0.5 – 1.5 μ de diámetro. Se agrupan en forma de racimo de uvas, en pares, tétradas, cadenas cortas o aisladas. Son Gram positivos, no tienen flagelos, por lo que son inmóviles, aeróbicos o anaerobio facultativo y presentan una cápsula de polisacáridos. Resiste la desecación y puede sobrevivir en el polvo y suelos por años, toleran temperaturas de hasta 50° C.

Crece en medios de cultivos simples, desarrollando a las 24 horas de incubaciones a 37° C, colonias de 2- 4 mm de diámetro, blancas, lisas, convexas y con bordes regulares. En agar sangre hay una zona de hemólisis en la mayoría de las cepas coagulasa positiva y algunas coagulasa negativa.

Estas especies se diferencian en una primera instancia en aquellos que coagulan el plasma (coagulasa positiva) lo cual corresponde a *Staphylococcus aureus* subespecies *aureus* y *anaerobius* además que exhiben un color amarillo o dorado. Las restantes no coagulan el plasma y se refieren de manera genérica como *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN), siendo *Staphylococcus epidermidis* el más representativo del grupo. En esta especie la colonia presenta una coloración blanco – tiza por lo que también se le ha llamado *Staphylococcus albus*, término utilizado para describir a todos los SCN antes de 1960. De manera inicial fue considerado como no patógeno, sin embargo en 1958 un artículo describió 90 casos retrospectivamente relacionados a infección por SCN. Durante los años 60's se describió la asociación en infecciones en pacientes con comunicación atrio ventricular, catéteres peritoneales y sepsis neonatal. ⁵

Actualmente se describen 29 especies de SCN. Se identifican por los siguientes criterios:

- Morfología colonial
- Requerimientos de oxígeno

- Resistencia a novobiocina
- Producción aeróbica de ácido a partir de hidratos de carbono
- Labilidad selectiva a actividades enzimáticas.

Las especies de estafilococos de importancia clínica pueden diferenciarse con base en ciertas características. *Staphylococcus epidermidis* es coagulasa negativo, produce ácido a partir de maltosa, sacarosa y manosa, no así de manitol, trealosa, xilosa y es variable para lactosa. La prueba de Urea es positiva es sensible a novobiocina y resistente a Polimixina B. ⁷

3.2 Patogenia

Son colonizadores ubicuos de la piel y mucosas, algunas especies tienen nichos ecológicos preferentes como lo indican sus nombres. Pueden ser parte de la flora normal o bien ser microbiota transitoria. Algunos estudios han documentado la adquisición de *S. epidermidis* como colonizante en neonatos de bajo peso. Estos estudios describen una colonización de 75% a las dos semanas de vida (8,9). Se ha reportado que los SCN son patógenos nosocomiales, describiéndose como puerta de entrada al torrente circulatorio una ruptura de la barrera de piel, sobretudo en circunstancias como lo son los dispositivos intravasculares. La adherencia del organismo al catéter es el paso inicial de la infección. SCN gana acceso al dispositivo intravascular ya sea por contigüidad o por diseminación hematológica después de haber cruzado la barrera muco cutánea. La adherencia inicial es seguida por colonización con la formación de multicapas de células. ¹⁰

Se cree que las interacciones hidrofóbicas y electro estáticas inespecíficas son las que participan en la adhesión inicial. La unión específica por adhesinas incluidas un antígeno polisacárido de superficie, puede ocurrir con el material del catéter o la fibronectina y otras proteínas del huésped.

3.3. Biopelícula

Después de la adhesión los SCN producen una sustancia de glucocaliz el slime o limo en donde las colonias bacterianas se embeben. Esta matriz esta compuesta por polisacáridos como manosa, galactosa, glucosa, ribosa, glucosamina, galactosamina. Posteriormente se forma una biopelícula (biofilm) que es una población bacteriana envuelta en una matriz glucoproteica que tiene la capacidad de adherirse a superficies, interfases u otras.^{11,12} El biofilm se compone de agua en un 97%, bacterias, el material exopolisacarido (slime), proteínas, DNA y productos de lisis bacterianos. Este biofilm permite el intercambio de metabolitos entre micro colonias, y el exterior, le confiere una barrera protectora contra ambientes adversos (falta de nutrientes, medio hiperosmolar, anaerobiosis, presencia de anticuerpos, macrófagos, antibióticos). El biofilm le otorga a las microcolonias un mecanismo de resistencia diferente a los descritos habitualmente confiriéndole a las bacterias una resistencia hasta 500 veces mas de lo habitual.¹³

El biofilm se forma en dos fases: una inicial de adhesión en la cual participan fuerzas físico químicas (fuerzas de van der Waals, interacciones hidrofóbicas), proteínas de superficie de superficie del estafilococo (SSP- 1, SSP- 2) que contribuyen a la adhesión al plástico, superficie asociada a autolisina (AtIE), adhesina/polisacáridos capsulares (PS/A), proteínas de unión del hospedero (proteína fijadora de fibrinogeno (Fbe), adhesinas y autolisina. La segunda fase o de Acumulación en la que participa el polisacárido de adherencia intercelular (PIA). El PIA es un polímero de glucosamina con estructura bioquímica $\beta - 1, 6$ - N-acetil – glucosamina, sintetizado por un operón, grupo de genes estructurales y reguladores que producen diferentes proteínas, llamado *ica* (por sus siglas en inglés: Intercellular Cluster Adhesin) compuesto por un gen regulador (*icaR*) y genes biosintéticos *ica ABCD*.¹⁴ El valor pronóstico de la presencia de los genes del operón *ica*, así como del gen *agr* aún no se ha establecido. Se ha atribuido una mala respuesta al tratamiento antibiótico en aquellas cepas productoras de biofilm.

Una vez que las bacterias están adheridas a una superficie se multiplican y forman microcolonias con estructuras que incrementan paulatinamente su organización. En esta estructura existe un sistema que permite la comunicación entre célula y célula, así como la regulación de numerosos factores de virulencia y colonización el cual es llamado “quórum sensing”. Tal sistema es regulado por un gen: el gen regulador accesorio (*agr*), que disminuye la expresión de varias proteínas celulares e incrementa la expresión de varios factores de virulencia en la transición desde la fase de crecimiento tardío exponencial a la fase estacionaria. También se ha visto implicado en la invasión y la apoptosis de las células epiteliales.

La frecuencia y nivel de resistencia de los microorganismos a un antibiótico es variable con relación a una serie de factores como lo son el tiempo, al área geográfica, si la bacteria reside en la comunidad en medio hospitalario y dentro del mismo será diferente dependiendo del nivel de complejidad de la unidad hospitalaria y el sitio donde se localice el paciente. Algunos factores de riesgo en la práctica médica diaria pueden ser los siguientes: frecuencia en el uso de antibióticos en la unidad hospitalaria, uso racional de los mismos, la variación genética espontánea así como la inducida por la presión selectiva de los antibióticos sobre determinados gérmenes. En cuanto a los *Stahylococcus* se ha observado que aquellos que no producían biofilm al ser expuestos a medios ambientes adversos como anaerobiosis, bajas concentraciones de antibióticos, expresaban los genes *lca* y producían slime y formaban biofilm. Lo que encamino investigaciones que reportaron la presencia de un trasposón (elemento trasladable) dentro del operón *lca* y dependiendo de donde se ubicara en el operón se expresarían los genes o no lo harían. A este elemento genético se le llamo *IS256*.¹⁵

A pesar de estas investigaciones la importancia clínica de este descubrimiento es aún incierta.

3.4 Técnicas detección de biopelícula

Junto a la investigación de la estructura del slime también se han investigado las técnicas para identificar su presencia. Siendo una de ellas la siembra de las cepas sospechosas en rojo Congo en donde las colonias productoras de slime adquieren un color negro opaco, mientras que las que no lo producen mantienen una coloración rojo – rosa brillante, además de que las que producen slime se adhieren firmemente al agar mientras las que no lo producen tienen una consistencia laxa.¹⁶ Otra manera de determinar la presencia o no de slime es por fotodensitometría en cultivos de caldo teñidos con safranina, cuya ventaja es ser más exacto ya que proporciona un valor cuantitativo.

4. Complicaciones

En nuestro hospital las infecciones relacionadas a catéter prolongan el tiempo de estancia del paciente, incrementa los costos de atención tanto para el paciente como para la institución, incrementa el riesgo de complicaciones como endocarditis, trombosis séptica, osteomielitis. La mayoría de las infecciones relacionadas a catéter tienen como patógeno implicado a *S. epidermidis* y a pesar de contar con el aislamiento clínico y patrones de sensibilidad *in Vitro*, así como brindar el antibiótico adecuado, muchas veces no se logra erradicar la infección y la persistencia en los aislamientos del microorganismo obliga a que el dispositivo intravascular sea retirado, lo que implica dejar a pacientes en estado crítico sin accesos venosos ya sea para monitorización, mantener estabilidad hemodinámica o incluso aún para la administración de antibióticos, lo cual retrasa la atención del paciente. En el caso de no retirar el dispositivo se tiene el riesgo de complicaciones como lo son endocarditis, trombosis séptica, osteomielitis.

4.1 Bacteriemia persistente

La bacteriemia persistente secundaria a un catéter colonizado implica el retiro del dispositivo. El hecho de obtener hemocultivos periféricos positivos tras 72 horas de retiro del catéter implica serias secuelas de la IRCVC y deberá descartarse complicaciones como endocarditis, trombos sépticos o focos metastáticos de infección. En caso de confirmarse una de estas complicaciones el tratamiento se prolongará como mínimo por 4 semanas y con ello costos, estancia hospitalaria.

4.2 Endocarditis

Un catéter intravascular colonizado es la fuente más comúnmente identificada de endocarditis nosocomial, reportándose como la causa en uno a dos tercios. La endocarditis infecciosa (EI) es una grave infección localizada en el endocardio especialmente en su superficie valvular, que es generalmente ocasionada por bacterias y con una menor frecuencia por hongos, cuyos hechos clínicos tienen como origen la presencia de una vegetación, constituida por depósitos de fibrina, plaquetas y microorganismos circulantes, la cual puede producir manifestaciones embólicas y causar disfunción cardíaca.¹⁷

Hasta la era antibiótica su mortalidad fue prácticamente del 100%. En el momento actual su mortalidad es importante, oscilando entre un 20% a un 30%, siendo factores de mal pronóstico la edad avanzada, la presencia de infección sobre material protésico, la etiología no estreptocócica, la afectación aórtica y la presencia de insuficiencia cardíaca. Se estima en 20- 40 casos por millón de personas/año y supone alrededor de un caso por cada 1.000 pacientes hospitalizados,^{18, 19} representando algo menos del 5% de todas las bacteriemias del hospital. Linares del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de La Coruña refiere que de 220 EI diagnosticadas entre los años 1990 a 1997, un 80% tuvieron como agentes etiológicos cocos grampositivos. Los *Staphylococcus* fueron los responsables de un 46% del total de las EI (*S. aureus* 35%, *S. coagulasa* negativo 11%) seguido de un 30% de *Streptococcus*.¹⁷

4.3 Trombosis séptica

La trombosis séptica es una complicación seria de una cateterización intravascular, puede afectar tanto venas incluidas femorales como arterias.^{20, 21} Puede complicarse con émbolos sépticos pulmonares. Esta complicación suele manifestarse después del retiro del catéter dado que el paciente continúa febril y con cultivos positivos. En el caso de que la complicación sea en una vena periférica los datos clínicos que la sugieren son dolor localizado, eritema, edema, cordón palpable o drenaje purulento.^{22, 23} En el caso de ser una arteria la afectada se puede presentar con un pseudoaneurisma o lesiones embólicas en la extremidad afectada.^{24, 25} Los pacientes con afección de las grandes venas pueden tener edema ipsilateral del cuello, tórax o extremidad superior.²⁶ El tratamiento además del retiro del catéter implica la utilización de antibióticos, la necesidad de drenaje quirúrgico o escisión y uso de agentes trombolíticos.²⁷

En la mayoría de los estudios se ha relacionado la presencia de biofilm con la persistencia del microorganismo por lo que se ha planteado realizar este estudio para describir el comportamiento clínico de las infecciones relacionadas a catéter secundarias a *S. epidermidis* productor de biofilm y el de aquellas cepas que no producen biofilm.

5. JUSTIFICACIÓN

Nuestro hospital es una Institución de referencia, en donde se atienden problemas de complejidad incluidos los pacientes graves con necesidad de tener líneas intravasculares como catéteres venosos centrales ya sea para administración de líquidos IV, medicamentos, productos sanguíneos o monitorización. El riesgo de estos dispositivos son infecciones relacionadas a catéter venoso central las cuales incrementan el tiempo de estancia hospitalaria, los costos de atención y el riesgo de complicaciones. El biofilm se ha descrito como un factor de virulencia de *S. epidermidis*, desconocemos las complicaciones de las cepas de *S. epidermidis* productoras de biopelícula. Por lo que el conocer si la presencia infecciones relacionadas a CVC son causadas por cepas de *S. epidermidis* productoras de biofilm se halla relacionada con mayor frecuencia de complicaciones permitirá tomar decisiones terapéuticas más adecuadas en el manejo de nuestros pacientes.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué diferencias existen entre las complicaciones asociadas a infección de catéter venoso central por cepas de *S. epidermidis* productoras y no productoras de biopelícula?

7. HIPÓTESIS

En infecciones nosocomiales asociadas a catéter venoso central por *Staphylococcus epidermidis* productores de biopelícula se espera mayor número de eventos de complicaciones

8. OBJETIVO GENERAL

Describir las complicaciones relacionadas a catéter venoso central en infecciones nosocomiales causadas por *Staphylococcus epidermidis* productor y no productor de biopelícula en el hospital infantil de México Federico Gómez

8.1 Objetivos específicos

- 1) Caracterizar a los pacientes con infección nosocomial relacionada a catéter venoso central por *S. epidermidis*.
- 2) Identificar y clasificar las cepas de *Staphylococcus epidermidis* productoras y no productoras de biopelícula.
- 3) Describir las diferentes complicaciones de las infecciones relacionadas a catéter venoso central por *S. epidermidis* productor y no productor de biopelícula.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Tipo de estudio:

Retrospectivo, observacional y comparativo.

9.2 Universo de estudio:

Todos los pacientes de 0 a 18 años de edad con infección nosocomial relacionada a catéter por *S. epidermidis*, hospitalizados en HIMFG de Enero a Diciembre del 2006.

Se identificaron los casos de infección nosocomial por *S. epidermidis* según los parámetros del departamento de epidemiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de estos pacientes se obtuvieron aquellos con infección relacionada a catéter. Se llevó a cabo la revisión de expedientes para determinar la evolución clínica y la presencia o no de complicaciones.

9.3 Identificación de las cepas

Las cepas fueron recolectadas del cepario del HIMFG, donde las conservan en tubos de gelosa inclinada, recuperadas en placas de agar sangre y se incubaron a 37°C por 24 horas y se realizó los patrones de susceptibilidad a antibióticos.

La identificación confirmatoria de las cepas se realizó mediante morfología colonial, morfología microscópica, prueba de la coagulasa y metabolismo de los siguientes carbohidratos: sacarosa, maltosa, xilosa, trealosa, lactosa, rafinosa, arabinosa, turanosa, manosa y manitol.

9.4 Susceptibilidad a antibióticos.

Se llevó a cabo por el personal de Laboratorio de Bacteriología Intestinal de la siguiente manera: se determinó a todas las cepas la concentración mínima inhibitoria (MIC) por el método de dilución en agar recomendado por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) usando la Cepa de referencia *S. aureus* subespecie *aureus* ATCC 29213.

La prueba se realizó a partir de una solución stock de 1280µg/ml de los siguientes antibióticos Penicilina, Vancomicina, Oxacilina, Eritromicina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Amoxicilina-clavulanato, Trimetoprim-sulfametoxazol, Meropenem.

9.5 Formación de biofilm.

La capacidad de formación de biofilm se determinó por parte del personal del Laboratorio de Bacteriología Intestinal por un ensayo de adherencia al poliestireno siguiendo el siguiente procedimiento:

- Se inoculó en caldo soya tripticasa (TSB) cada una de las cepas y se incubó a 35°C durante toda la noche.
- Se diluyó 1:200 con TSB fresco y dispensaron alícuotas de 200µl en pozos de una microplaca de 96 pozos de plástico estéril (12 pozos por cada cepa), incluyendo el medio sin inocular.
- Se incubó por 20 hrs. a 35°C.
- Se removió el sobrenadante y lavó 4 veces con PBS (pH 7.2).
- Se fijo las células adherentes por calor a 65°C por 1 hora.
- Se tiñeron las células adherentes con cristal violeta por 30 s., se removió el colorante residual con agua corriente y se dejó secar.

Se midió la densidad óptica de la película bacteriana teñida a 540 nm.

9.6 Criterios de Inclusión:

Se incluyeron a todos los pacientes de 0 días de vida a 18 años de edad internados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período de Enero a Diciembre del 2006.

Con infección relacionada a catéter venoso central con aislamiento de *S. epidermidis*. Así como aquellos que su tuviese disponibilidad del aislamiento clínico (cepa), viable en el cepario del Laboratorio de Bacteriología Intestinal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

9.7 Criterios de exclusión:

Aquellos pacientes que no cumplan con la definición de infección relacionada a catéter o causadas por microorganismos diferentes.

9.8 Criterios de eliminación:

Pacientes cuyo expediente no estuviese disponible en el servicio de archivo del Hospital.

Pacientes cuyas cepas no se encontrasen viables en el cepario del Laboratorio de Bacteriología Intestinal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

9.9 Definición de variables:

Edad: manifestada en días, meses o años. Se agrupo a los pacientes en recién nacido (0 – 28 días de vida), lactante (29 días de vida a dos años de edad), preescolar 2 años 1 día de vida a 5 años 11 meses de vida), escolar (de 6 años a 12 años), adolescente (\geq 13 años). Cuantitativa continua.

Sexo: Masculino o femenino. Determinado según fenotipo durante la exploración física. Cualitativa dicotomica nominal.

Infeción relacionada a catéter: aislamiento en hemocultivo central y cultivo periférico de muestras tomadas al mismo tiempo, en donde se aisló el mismo microorganismo (mismos patrones de sensibilidad antimicrobiana), más la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

Enfermedad de base: patología que presenta el paciente previo al evento.

Aislamiento bacteriano: recuperación de una bacteria de crecimiento rápido en hemocultivo.

Infeción nosocomial: datos clínicos de bacteriemia o sepsis con un cultivo positivo obtenido después de 72 horas de estancia hospitalaria del paciente.

Fiebre: temperatura mayor de 38° C por lapso de una hora o cualquier temperatura $\geq 38.3^{\circ}$ C no importando el tiempo de duración de la misma.

Taquicardia: frecuencia cardíaca por arriba del percentil 95 para la edad del paciente

Polipnea: frecuencia respiratoria por arriba del percentil 95 para la edad del paciente

Fracaso terapéutico: persistencia de aislamiento del mismo microorganismo después de dar un tratamiento dirigido con base en el patrón de sensibilidad a antibiótico *in Vitro*.

Complicaciones: presencia de endocarditis, trombosis séptica, osteomielitis con aislamiento del mismo microorganismo que el aislado en el catéter venoso central.

9.10 Análisis estadístico:

Se realizó análisis univariado con la finalidad de caracterizar a la población, se obtuvieron frecuencias simples y proporciones de grupos de edad, sexo, servicio en el que estaban hospitalizados, días de estancia, días de colocación de catéter, presencia de biopelícula. Se realizó análisis con tablas de contingencia relacionando la presencia de complicaciones con la producción o no de biopelícula, el sitio de colocación de catéter, el servicio en el que el paciente estaba hospitalizado, obteniéndose además χ^2 .

9.11 Consideraciones éticas:

Dado que se trata de un estudio microbiológico sobre cepas bacterianas y revisión de expedientes y que no se realizarán intervenciones clínicas, se considera que el estudio está dentro de las normas establecidas por la Asamblea Médica Mundial, en la declaración de Helsinki de 1964 y sus diferentes revisiones en 1975, 1983, 1989, 1996 y Octubre 2000 en Edimburgo, Escocia. Así como las Normas de La Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, consignadas en el título V en materia de investigación y en las Normas de la Secretaría de Salud para el mismo fin.

La información será manejada de forma confidencial. Dado que es un estudio retrospectivo y que no se llevó a cabo ningún procedimiento en los pacientes, no se requirió carta de consentimiento informado.

10. RECURSOS

Humanos:

Residente de quinto años de la especialidad de Infectología. Realizo la búsqueda de datos en el Departamento de Epidemiología de las infecciones nosocomiales secundarias a *S. epidermidis*, para posteriormente identificar aquellas infecciones relacionadas a catéter venoso central. Realizar la búsqueda de cepas en el cepario del Laboratorio de Bacteriología Intestinal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Químico Farmacobiologo adscrito al Laboratorio de Bacteriología Intestinal quienes realizaron la identificación de las cepas productoras de Biofilm por medio del método de por un ensayo de adherencia al poliestireno.

Médico adscrito al departamento de Infectología y Medico investigador adscrito al Laboratorio de Bacteriología Intestinal quienes supervisaron la revisión de expedientes. Así como el análisis de los datos recabados.

Materiales:

Medios de cultivo de agar sangre de carnero al 5%. Pruebas bioquímicas como catalasa, manitol. Medios de cultivo de agar Mueller Hinton así como discos de Oxacilina para determinar la sensibilidad.

Biológicos:

Cepa ATCC 29213 de referencia para la comparación de los patrones de resistencia y control de calidad de las pruebas de sensibilidad y la identificación.

11. RESULTADOS

Se obtuvieron 82 cepas de *S. epidermidis* de infecciones nosocomiales. De estas, 25 cepas estuvieron implicadas en infección relacionada a catéter venoso central (IRCVC).

De las 25 cepas de IRCVC, 13 (52%) fueron de pacientes masculinos y 12 (48%) de pacientes femeninos, como se muestra en la figura 1.

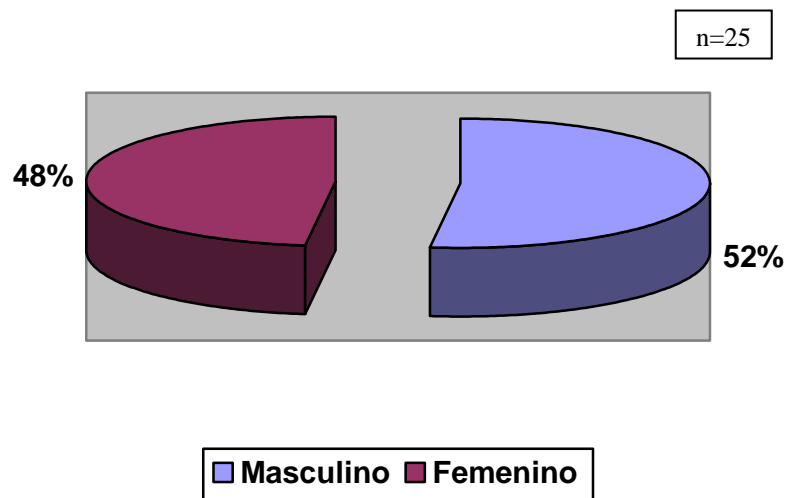


Figura 1: Distribución por sexo

En la distribución por grupo etario se observó un mayor número de pacientes en el grupo de lactantes, seguido por el grupo de recién nacidos y solo un adolescente.

Figura 2

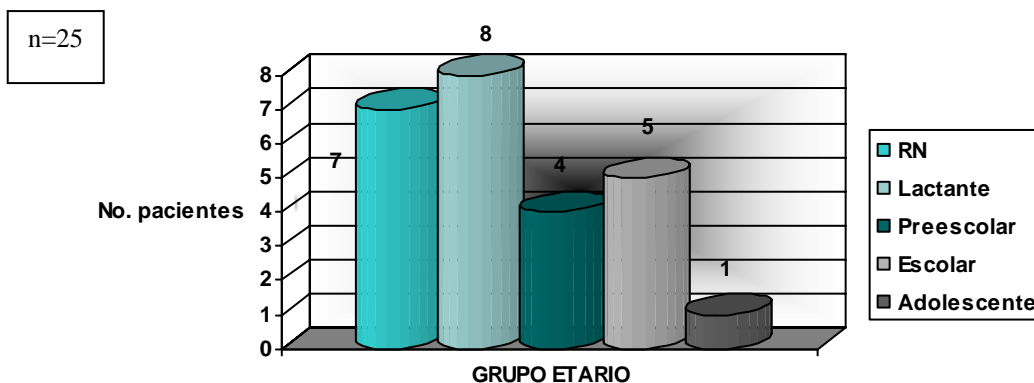


Figura 2. Distribución por grupos de edad.

En el número de eventos por cada servicio, se observó que el mayor número de casos se presentó en las unidades de terapia intensiva neonatal y cirugía con 7 casos cada una, seguido por Oncología con 4 y solamente con un caso por servicio UTIP, pediatría 4 y Nefrología. Figura 3

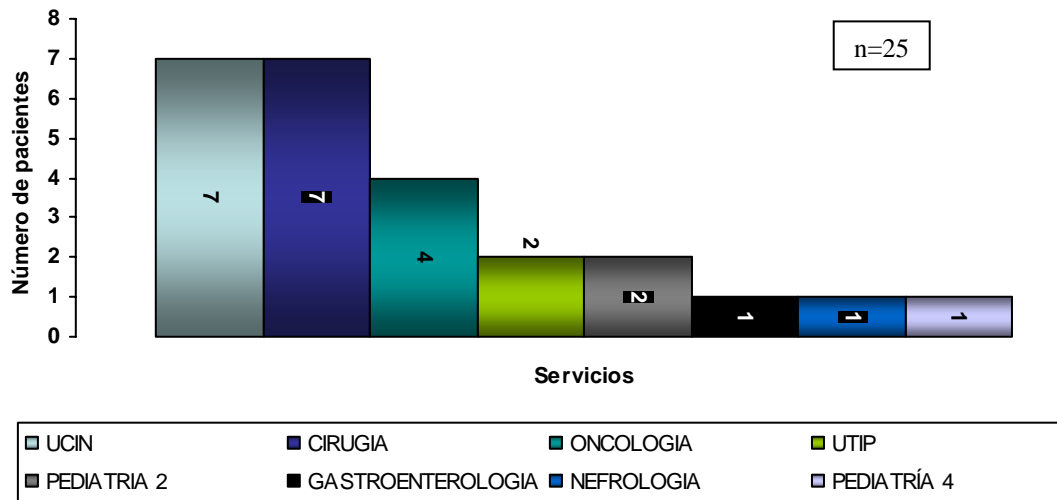


Figura 3. Número de casos por servicio

En cuanto a la estancia hospitalaria por cada servicio se observó que fue de 35 hasta 275 días en promedio. El servicio con el promedio más elevado fue gastroenterología 275 días y mientras que Nefrología solo fue de 35 días.. Figura 4

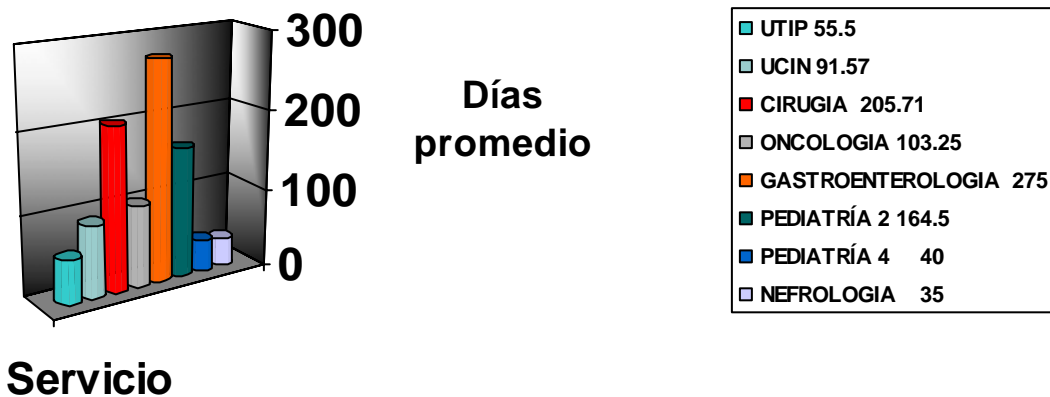


Figura 4. Promedio días estancia por servicio

Los días de estancia hospitalaria por paciente fueron desde los 18 hasta 572 días.

Cuadro 1 El promedio de estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con cepas productoras de biopelícula que en aquellos que no la producían (205 vs 103 días).

Cuadro 1. Muestra el promedio de días de estancia hospitalaria en el grupo de pacientes

Días estancia hospitalaria		
Menor estancia: 18 días	Mayor estancia: 572 días	Promedio: 252 días

El sitio de inserción de catéter fue variable, siendo el más frecuente: yugular interna derecha seguido por subclavia derecha, después subclavia izquierda y femoral derecha. Cabe destacar que no se documento a través de la revisión del expediente el sitio de colocación del catéter en 3 casos. Figura 5

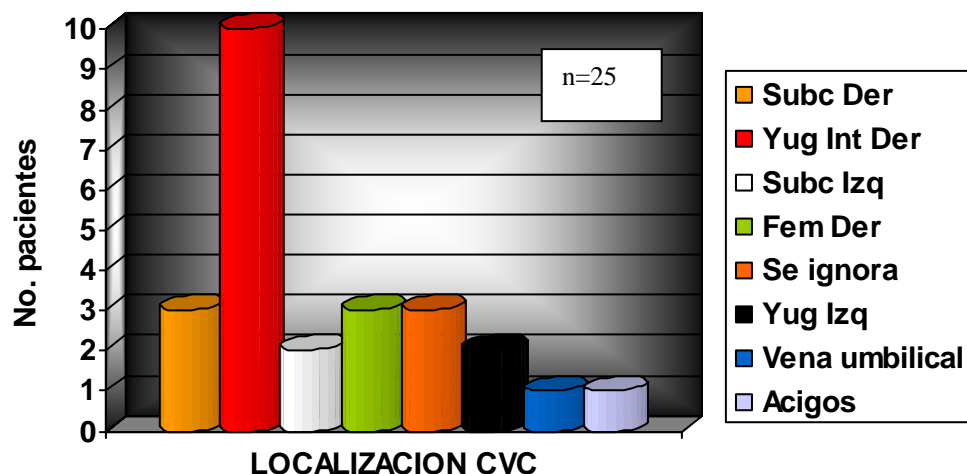


Figura 5. Sitios de inserción de catéter venoso central

Se realizaron pruebas de sensibilidad a antibióticos, de interés principal saber sensibilidad a oxacilina reportándose 96% de las cepas aisladas presentaron resistencia a dicho fármaco. Figura 6 Se observo que las cepas aisladas fueron multiresistentes (resistencia a más de 3 fármacos). Siendo la opción de tratamiento vancomicina en todas ellas.

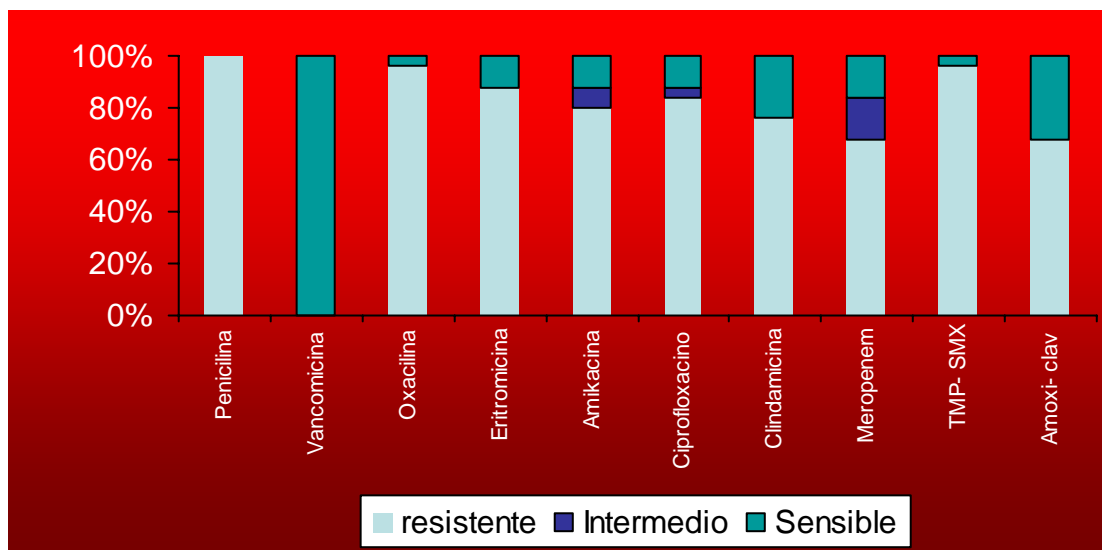


Figura 6. Sensibilidad a oxacilina

Se presentaron 4 eventos de complicaciones (16% del total de pacientes). Se describen dos eventos de trombosis (cepas 147 y 466) y dos decesos (cepas 63 y 250). Figura 7

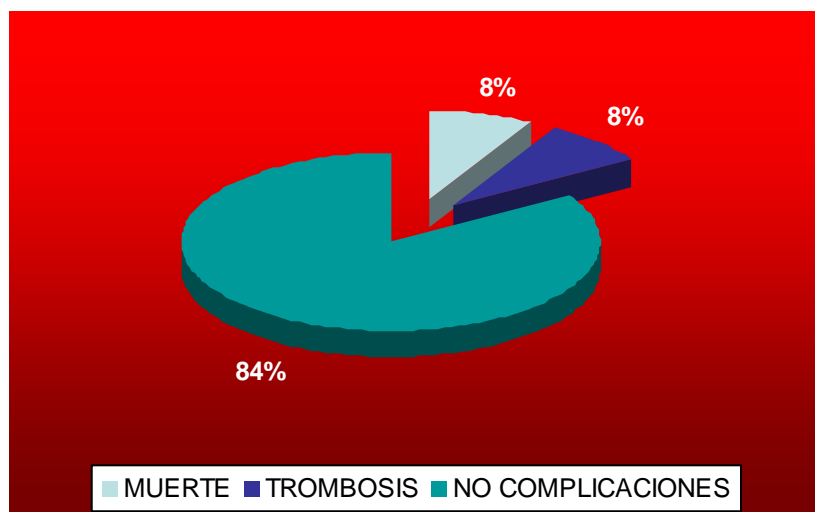


Figura 7. Complicaciones secundarias a infección relacionada a catéter venoso central

De las 25 cepas relacionadas a infección de catéter venoso central, 7 (28%) fueron productoras de biopelícula, mientras que las restantes 18 (72%) no lo produjeron. Figura 8

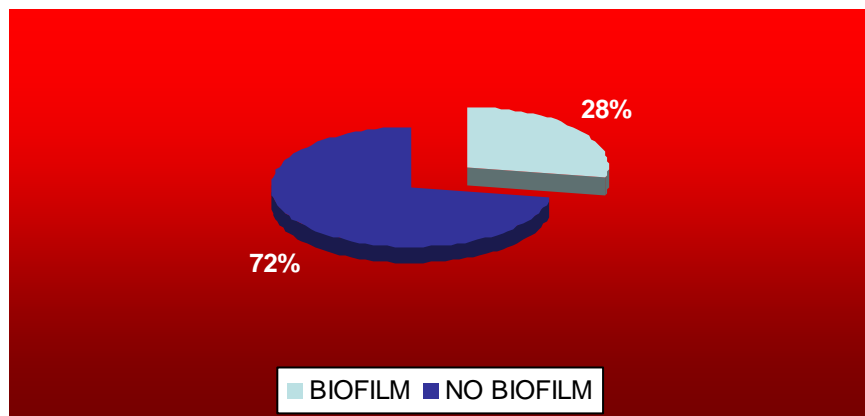


Figura 8. Cepas productoras de biofilm

De las 7 cepas productoras de biofilm, solo 2 (29%) se vieron implicadas en casos de complicaciones (cepas 63 y 250). Mientras que las 5 restantes (71%) no lo estuvieron. Figura 9

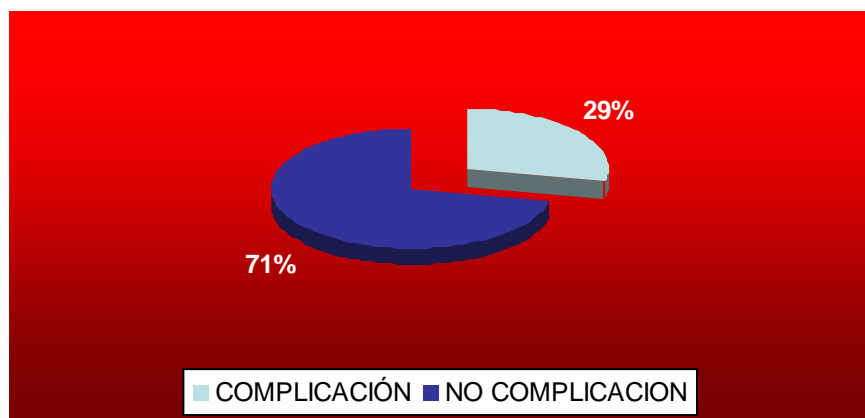


Figura 9. Cepas productoras de biofilm relacionadas con complicaciones

De las 18 cepas que no produjeron biofilm en 2 de ellas (147 y 466) se observaron complicaciones correspondiendo al 11.1% del total de cepas no productoras de biopelícula.

12. Discusión

El presente estudio tuvo como finalidad describir el comportamiento en infecciones relacionadas a catéter de *S. epidermidis* productor y no productor de biopelícula. *S. epidermidis* se ha visto como un patógeno emergente en infecciones, siendo el principal microorganismo implicado en infecciones nosocomiales relacionadas con dispositivos intravasculares.²⁸

Las infecciones relacionadas a catéter son difíciles de valorar en los pacientes pediátricos, debido a que existen múltiples factores que influyen en la aparición de la misma como lo son: la edad, peso al nacimiento, enfermedad de base del paciente, medicamentos utilizados, tipo de catéter, naturaleza de líquidos infundidos. En nuestro estudio encontramos que los recién nacidos y pacientes lactantes fueron los grupos etarios con mayor número de eventos. Tal como lo describe la literatura, además se observó que la unidad de terapia intensiva neonatal fue el servicio con mayor número de casos.² Asimismo, encontramos que los pacientes de cirugía tuvieron el mismo número de eventos que aquellos pacientes de UCIN; sin embargo, muy probablemente esto se debió a la patología de base en este grupo de pacientes. Que en su mayoría se observaron problemas gastrointestinales como atresia, agangliosis y síndromes de malabsorción. Estas patologías implican la necesidad de mantener una vía intravascular para la alimentación parenteral de estos pacientes, lo que incrementa el riesgo de infecciones en los dispositivos, prolongando a su vez la estancia hospitalaria. Llama la atención que solo un paciente hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos presentó un evento de infección relacionada a catéter, contrastando con lo descrito por Leonard et al.² muy probablemente porque en el manejo de los pacientes de la Unidad de terapia Intensiva Pediátrica el manejo del catéter es por personal capacitado.

En nuestra serie observamos que, en los pacientes con cepas productoras de biopelícula la estancia hospitalaria en promedio fue de 203 días, contra 103 días en el grupo no productor de biopelícula datos que coinciden con lo reportado por La Force y cols (1997)., Leonard y cols (2001)., y Liñares y cols (2007).^{1,2,3}

Se ha descrito que un factor de riesgo para infección relacionada a catéter es el sitio de colocación del mismo.^{2, 3} Strinden y cols (1985)., Kaufman y Demas (1986) describen que los catéteres femorales son los que presentan el mayor riesgo para infección.^{26, 27} Sin embargo, nosotros no observamos dicha relación inclusive no hubo diferencia significativa ($p= 0.204$) respecto al sitio de colocación del catéter y la presencia o no de complicaciones; esto quizá a que el número de pacientes con catéter femoral fue solo de 3 de 25, por lo que habrá que determinar un número de muestra mayor.

Diamond y cols (2007)., describen en *S. epidermidis* una frecuencia de producción de biopelícula del 32%,¹¹ en nuestra serie de casos fue 28%.

La frecuencia de endocarditis se describe como 20 a 30 por millón de pacientes hospitalizados.³ En nuestro estudio solamente un paciente la mostró; sin embargo, la infección relacionada de catéter no fue la causa, el paciente presentaba una cardiopatía de base y el paciente presentaba. Gavin y cols., describen un 11% de pacientes adultos con catéter venoso central femoral y presencia de trombosis.²⁰ Nosotros encontramos una frecuencia de 8% (2 pacientes) y es de llamar la atención que en ambos pacientes las cepas implicadas fueron no productoras de biopelícula.

La mortalidad asociada a infección relacionada a catéter va desde 12 hasta 25% según la serie que se revise.^{2, 5, 18} En nuestra población la frecuencia fue un poco menor 8% (2 pacientes). No existen reportes que asocien la producción de biofilm con mortalidad; sin embargo, los dos pacientes que fallecieron se les aisló una cepa productora de biopelícula sin que podamos relacionar su muerte con dicho evento.

Es de llamar la atención que en el estudio no se observó diferencia significativa entre la producción de biopelícula y la presencia de complicaciones con análisis de χ^2 . Estos resultados semejan lo descrito por Diamond y cols (2007)., donde de 100 cepas de *S. epidermidis* no se pudo demostrar fallas terapéuticas ni complicaciones.

13. Conclusiones

Las infecciones relacionadas a colocación de catéter venoso central son más frecuentes en los recién nacidos y en los lactantes, así como en los servicio de UCIN, cirugía y oncología.

No hubo una diferencia significativa respecto al tipo de catéter instalado, el sitio de colocación del mismo, la producción de biopelícula y el servicio de hospitalización con la presencia de complicaciones.

Nuestras cepas de *S. epidermidis* son multirresistentes, siendo el fármaco de elección para su tratamiento vancomicina.

Sin embargo la muestra analizada ha sido solo de 25 pacientes, lo que quizá haya influido en los resultados. Será necesario complementar este estudio con un estudio prospectivo en donde se tenga un mayor número de muestras, al igual que será recomendable una herramienta de recolección de datos que permita en el transcurso de la hospitalización del paciente recabar todos los datos de interés para infección relacionada a catéter.

14. Recomendaciones

Dada la muestra tan pequeña de pacientes y el carácter retrospectivo del estudio se recomienda se lleve a cabo un estudio prospectivo así como incrementar el número de pacientes.

Por otro lado el contar con una herramienta para recolectar datos durante la estancia hospitalaria de los pacientes nos permitirá tener datos más confiables y fidedignos para un mejor análisis estadístico de las variables.

Dado que nuestras cepas aisladas son multirresistentes se sugieren medidas profilácticas para evitar infecciones por *S. epidermidis* como lo son: el lavado de manos, el cuidado de catéteres por personal capacitado, evitar manipulación excesiva del catéter. También es recomendable el crear un equipo dedicado solamente al cuidado de catéteres, su curación, su manipulación y la docencia en el manejo de guías intravasculares.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. LaForce, FM: The control of infections in hospitals: Prevention and control of Nosocomial Infections. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, pp 3-17.
2. Leonard AM, Barry MF et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter–Related Infections. CID 2001; 32:1249–72
3. Liñares J. Diagnosis of Catheter Related Bloodstream Infection: Conservative Techniques. CID 2007; 44: 827- 9
4. Adrienne G, Rudolph et al. Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. Pediatr Crit Care Med 2005; 6 (Suppl) S-19-24
5. Feigin, Cherry et al. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition, volume 1. Ed. Saunders. 1129- 1142
6. Garrity MG, Winters AW et al. Taxonomic outline of the procaryotes. Bergey's Manual of Sistematic Bacteriology, 2nd. Ed. Springer-Verlag 2002.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute 2005. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A6. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
8. D' Angio CT, McGowan KL, et al. Surface colonization with coagulase negative staphylococci in premature neonates. J. Pediatr. 1989; 114:1029-1034.

9. Hall SL, Riddell SW, Barnes WG, et al: Evaluation of coagulase negative Staphylococcal isolates from serial nasopharyngeal cultures of premature infants. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 1990;13: 17- 23.
10. Dietrich M, Werner F, Krokotsch et al. The Intercellular Adhesin Involved in Biofilm Accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a Linear α -1, 6-linked Glucosaminoglycan: Purification and Structural Analysis. *Journal of bacteriology*, Jan1996; 178: 175–183
11. Diamond JB, Miranda G. Biofilm: ¿amenaza latente o factor de protección? estado del arte. *Enf Inf y Microbiol*. 2007; 27:22- 28
12. Christensen, GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, Beachey EH et al. Adherence of coagulase- negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J. Clin. Microbiol*. 1985; 22:996-1006
13. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284: 1318-22
14. Christiane G, Angelika K, Roderich et al. Characterization of the *N*-Acetylglucosaminyltransferase Activity Involved in the Biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* Polysaccharide Intercellular Adhesin. *The J of Biol Chem*. 1998; 273:18586-18593
15. Svetlana K, Seung-Hak C, Katja D, Reinhard M, Kurt N, Wilma Z. The Bacterial Insertion Sequence Element IS256 Occurs Preferentially in Nosocomial *Staphylococcus epidermidis* Isolates: Association with Biofilm Formation and Resistance to Aminoglycosides. *Infection and Immunity*. 2004; 72: 1210- 1215.

16. Freeman DJ, Falkiner FR, Keane CT. New method for detecting slime production by coagulase negative staphylococci. *J Clin Pathol* 1989;42:872-874
17. P. Linares Mondejar. Endocarditis infecciosa. *Medicine* 1998; 7: 3394-3399
18. Scheld WM, Sandle ME. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell, Douglas and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. New York Churchill Livingstone. 1995; 740- 782
19. Harris SL. Definitions and demographic characteristics. En: Kaye D, ed. Infective endocarditis. New York: 1995; 740- 782.
20. Gavin M. Joynt, Jacqueline Kew, et al. Deep Venous Thrombosis Caused by Femoral Venous Catheters in Critically ill Adult Patients. *Chest* 2000;117;178-183
21. Verghese A, Widrich WC, Arbeit RD. Central venous septic thrombophlebitis: the role of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:394–400.
22. Garrison RN, Richardson JD, Fry DE. Catheter-associated septic thrombophlebitis. *South Med J* 1982; 75:917–9.
23. Walsh TJ, Bustamente CI, Vlahov D, et al. Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis: recognition, prevention, and management. *Infect Control* 1986; 7:16–22.

24. Maki DG, McCormick RD, Uman SJ, et al. Septic endarteritis due to intra-arterial catheters for cancer chemotherapy. I. Evaluation of an outbreak. II. Risk factors, clinical features and management. III. Guidelines for prevention. *Cancer* 1979; 44:1228–40.
25. Falk PS, Scuderi PE, Sherertz RJ, et al. Infected radial artery pseudoaneurysms occurring after percutaneous cannulation. *Chest* 1992;101:490–5
26. Strinden WD, Helgerson RB, Maki DG. *Candida* septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters. *Ann Surg* 1985; 202:653–8.
27. Kaufman J, Demas C, Stark K, et al. Catheter-related septic central venous thrombosis: current therapeutic options. *West J Med* 1986; 145:200–3
28. O' Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilm: importance and implications. *J Med Microbiol.* 2001;50: 582-587