



Brote epidémico de bacteriemias por bacilos gram-negativos (BGN), especialmente enterobacter cloacae, en una unidad de hemodiálisis, en pacientes portadores de catéteres permanentes tunelizados

A. Rodríguez Jornet¹, M. García García¹, D. Mariscal², D. Fontanals², P. Cortés³, P. Coll⁴, J. Falcó⁵, N. Ramírez¹, S. Mayor¹, N. Mañé¹, X. Miret¹ y E. Yuste¹

¹Unidad de Nefrología. ²Laboratorio de Microbiología, UDIAT. Centro Diagnóstico. Corporación Parc Taulí. Sabadell. ³Departamento de Genética y Microbiología. Universidad Autónoma de Barcelona. ⁴Servicio de Microbiología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. ⁵Unidad de Radiología Intervencionista. UDIAT. Centro Diagnóstico. Corporación Parc Taulí. Sabadell.

RESUMEN

Se considera a los catéteres permanentes tunelizados un acceso vascular para hemodiálisis de segundo orden por la morbilidad más elevada que comportan respecto a otros accesos. Las complicaciones son más numerosas, y se relacionan especialmente con la trombosis parcial que origina disfunción en la diálisis, y con las infecciones. Estas últimas pueden originar bacteriemias, mayoritariamente debidas a cocos gram-positivos, estafilococos sobre todo. Las infecciones por bacilos gram-negativos (BGN) son más excepcionales y su origen, aún hoy en día, no está explicado. En las Unidades de Hemodiálisis, se han descrito brotes epidémicos relacionados con la contaminación accidental del agua tratada, del líquido de diálisis o del material accesorio de las máquinas.

Describimos un brote epidémico de bacteriemias por BGN, especialmente Enterobacter cloacae, en la Unidad de Hemodiálisis de pacientes crónicos, en enfermos portadores de catéteres permanentes tunelizados. Detallamos minuciosamente los pasos seguidos para intentar descubrir el origen de las bacteriemias, consiguiendo finalmente demostrar la contaminación por BGN de los accesorios de los monitores de hemodiálisis, y el papel humano como vector transmisor involuntario. Establecemos la relación genética entre las cepas de E. cloacae aisladas en los hemocultivos de los pacientes y en los accesorios contaminados de los monitores de hemodiálisis. Tras el aumento de la desinfección de los accesorios de los monitores de diálisis y el cambio en el modo de cebado de los dializadores, se ha conseguido erradicar las bacteriemias por BGN en nuestra Unidad.

Recibido: 16-XII-2002.

En versión definitiva: 24-IV-2003

Aceptado: 28-IV-2003.

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez Jornet

Unidad de Nefrología
Corporación Parc Taulí
Parc Taulí, s/n.

Apdo. de Correos 196
08208 Sabadell

Palabras clave: Catéteres permanentes tunelizados. Bacteriemias por BGN. AN OUTBREAK OF GRAM-NEGATIVE BACTEREMIA (GNB), ESPECIALLY ENTEROBACTER CLOACAE, IN PATIENTS WITH LONG-TERM TUNNELLED HAEMODIALYSIS CATHETERS

SUMMARY

Vascular access through a venous catheter for haemodialysis is associated with increased risk of thrombosis, central venous stenosis, short access survival and inadequate dialysis. The most important catheter-related complications, which determine method survival, are infection and dysfunction. In particular, infectious episodes are in some studies the leading cause for untimely catheter removal and for catheter-related morbidity but also for morbidity in dialysis patients. Double-lumen central venous catheters used for haemodialysis, are common causes of septicemia. Most cases are caused by staphylococci. Episodes of gram-negative bacteremia have been traced to bacterial contamination of water and/or dialysate, errors in dialyzer reprocessing, and improper setup procedures.

In this paper, we describe an outbreak of gram-negative bacteremia, firstly E. cloacae, in an outpatients haemodialysis unit, in the patients with long-term tunnelled haemodialysis catheters. We describe the epidemic investigation that we achieved to identify the source of contaminating bacteria and the route by which bacteria gained access to the bloodstream. We prove the contamination by gram-negative bacterium of the water-distribution lines and haemodialysis machines. Moreover, E. cloacae strains isolated from the lines and machines are genotypically identical to the isolated from the patients. Also, we prove that the hands of health care personnel are unintentional carriers. The outbreak was finished when decontamination of dialysis machines was enhanced and dialyser-priming fluid was modified.

Key words: Long-term tunnelled haemodialysis catheters. Gram-negative bacteremia.

INTRODUCCIÓN

El acceso vascular (AV) ha de estar disponible y ser funcional al iniciar la diálisis con lo que se podrán prevenir complicaciones, incluso morbi-mortalidad posterior de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) tratados mediante hemodiálisis (HD) periódica¹. Los injertos vasculares ofrecen mayor incidencia de complicaciones trombóticas y/o infecciones que las fístulas arteriovenosas internas (FAVIs)². En Europa y Japón se dispone de una FAVI al inicio del tratamiento sustitutivo renal con mayor frecuencia que en Estados Unidos, lo que puede redundar en una mayor calidad dialítica en los primeros respecto a USA³. Debe evitarse la cateterización de venas centrales, especialmente de venas subclavias para conseguir una buena y funcional FAVI posterior, exenta de complicaciones trombóticas. La cateterización de venas centrales no está exenta de riesgos: fisuras arteriales, pseudoaneurismas, hemo-neumotórax, etc.^{4,5}. Estas complicaciones inmediatas a la colocación de los catéte-

res disminuyen al ser realizadas bajo control ecográfico, pero las tardías son las que condicionan las posibles trombosis posteriores^{6,7}.

Los catéteres permanentes tunelizados (CPT) se han relevado como una buena opción de AV, especialmente en pacientes con un precario sistema vascular en los que puede llegar a ser dificultoso el obtener una buena FAVI o, incluso, un injerto vascular interno⁸. Las infecciones son, junto a las trombosis parciales, las complicaciones más frecuentes de los CPT^{9,10}. Las infecciones por cocos gram-positivos, especialmente estafilococos, son las más comunes y las que pueden ser evitadas con medidas antisépticas y preventivas eficaces^{9,11-13}, como la eliminación de posibles portadores nasales de estafilococos¹⁴. Las infecciones por bacilos gram-negativos (BGN) son mucho más raras y normalmente obedecen a posibles fuentes de contagio difíciles de detectar¹⁵.

En nuestra Unidad detectamos un brote epidémico de infecciones por BGN, especialmente *Enterobacter cloacae*, únicamente en pacientes portadores de CPT y, especialmente de un tipo de catéter, lo

cual hizo retrasar el diagnóstico del origen de las infecciones. Para determinar la procedencia de las cepas de *E. cloacae* se aplicó la técnica de electroforesis en campo pulsante (PFGE), método de tipificación genotípico que ha demostrado ser una herramienta útil y eficaz en el estudio de este microorganismo frente a los métodos fenotípicos¹⁶⁻¹⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis epidemiológico

Se establecieron dos períodos contrastados en el seguimiento prospectivo de los pacientes en HD por IRCT, portadores de CPT: 1) período pre-epidémico, 1-1-94 a 31-3-99, y 2) período epidémico, 1-4-99 a 31-12-00. En dichos pacientes, se controlaron las siguientes variables: edad, sexo, nefropatía primaria origen de IRCT, número y tipo de CPT colocado por año, tiempo de seguimiento desde su colocación hasta ser retirado (cambio de catéter, de AV, de tratamiento sustitutivo, fallecimiento del paciente), infección del/os orificio/s de introducción de los catéteres (episodios de enrojecimiento con intervalos de más de 8 días entre ellos y número de cultivos positivos de los frotis del/os orificio/s de entrada de los CPT), número de bacteriemias, separadas en 15 o más días entre ellas, y definidas por constatación de hemocultivos positivos, y finalmente los cultivos de las puntas internas de los CPT retirados. También controlamos: la colocación con/sin registro ecográfico, las complicaciones inmediatas graves (hematomas con requerimiento de transfusión sanguínea), incidencias tromboticas (definidas por el número de sesiones de HD en que fue preciso invertir ramas y el número de sesiones de diálisis en que fue necesario administrar un fibrinolítico, uroquinasa, generalmente). Ante la presencia de fiebre ($T.^a > 37,4^{\circ} C$) siempre se procedió a la práctica de hemocultivos, así como también en el caso de la presencia de escalofríos sin fiebre termometrada.

Una vez constatada la noción de brote epidémico de infecciones por BGN, especialmente *E. cloacae*, en la Unidad de Hemodiálisis para pacientes crónicos, iniciamos la revisión de: 1) la sistematización en la manipulación del catéter por parte de enfermería; 2) tiempo transcurrido desde la colocación del CPT hasta la bacteriemia; 3) registro del cambio de CPT por otro CPT, por otro AV o decisión de su mantenimiento, siempre bajo cobertura antibiótica en todos los casos, y 4) estudio microbiológico que se realizó como queda definido a continuación:

– *Estudio microbiológico*: a) revisión de todos los hemocultivos positivos a *E. cloacae* del hospital durante el mismo período de tiempo epidémico; b) cultivos de: agua tratada para HD, tampón bicarbonato, tapones de los catéteres y conexiones de las líneas vasculares, conexiones de los dializadores, conexiones de estos con los drenajes («hansens»), líquido de diálisis ya utilizado de desecho, conexiones de las líneas una vez realizado el cebado (antes de la conexión al enfermo), de las pipetas utilizadas para la mezcla del agua con el tampón bicarbonato, de las válvulas antirreflujo de las máquinas de diálisis, del interior de los «hansens» y sus dispositivos (tóricas), y c) ante todo episodio de fiebre intradiálisis se procede aún en la actualidad a practicar dos hemocultivos, cultivos de las líneas vasculares extracorpóreas, cultivos de los orificios de los CAPT y cultivos.

– *Conducta clínica durante los períodos de estudio*. Inicialmente se intentó preservar el CPT con tratamiento antibiótico. Ante la persistencia de fiebre o escalofríos en diálisis, se procedía a su retirada. Los CPT usados fueron de doble luz: 1) Canaud, silicona, 10F, 30 cm (Medcomp-lzasa); 2) Tesio, silicona, 10F, 40 cm (Medcomp-lzasa); 3) Hickman, silicona, 13,5F, 40 cm (Bard) y 4) Split-cath, poliuretano, 14F, 32 cm (MedComp-lzasa).

En ambos períodos la planta de agua tratada no cambió. Se trataba de la planta Culligan, constaba de filtros de resinas descalcificadoras, filtros de diatomeas, columnas de carbono, filtros de lana y ósmosis inversa. Tampoco cambiaron las máquinas ni los filtros de diálisis: los monitores fueron 13 Monitral SC (Hospial), 2 Integras (Hospal) y 1 Fresenius 4008-B. El tampón bicarbonato usado fue el Bicart de 720 g de Gambro. Los dializadores fueron de diacetato de celulosa: Dicea-DCA de 130G, 150G y 170G, de Baxter, esterilizados con óxido de etileno. En una paciente se utilizaron filtros de polisulfona, Hemoflow-F6 de Fresenius, esterilizados también mediante óxido de etileno. Las líneas de circulación extracorpórea del circuito de hemodiálisis fueron Bioline, de Hospal. No se reutilizaron los dializadores.

La manipulación de los catéteres por parte de enfermería se realizó en ambos períodos según protocolo: 1) preparación para la conexión (del material, colocación del paciente en decúbito supino con mascarilla y gorro tanto para el paciente como para la propia enfermera, con lavado de las manos posterior); 2) procedimiento de conexión (destapar apósito, preparar campo estéril, colocar guantes estériles, lavar orificio y zona próxima con clorhexidina jabonosa, aclarar con suero salino al 0,9% y secar, cubrir la zona de inserción del catéter con gasas es-

térriles, sacar tapones y conectar a cada luz una jeringa de 5 cc para extraer coágulos, conectar catéter al circuito extracorpóreo usando gasas para su manipulación, envolver las conexiones con gasas empapadas en povidona yodada y proteger la zona con la talla); 3) preparación del material, colocación de gorro y mascarillas al paciente, y colocación de gorro, mascarilla y lavado de manos, y 4) procedimiento de desconexión: preparar campo estéril, colocar guantes, cerrar las pinzas del catéter, desconectar las líneas con ayuda de gasas estériles, comprobar el volumen de cebado de cada rama del catéter, limpiar luces del catéter con suero salino al 0,9%, cebar las luces del catéter con heparina sódica al 5%, poner tapones a las conexiones del catéter, tapar con un apósito estéril oclusivo, asegurar la comodidad del paciente condicionada por el apósito del CPT.

Las desinfecciones de las máquinas de HD se hacían tras cada sesión de diálisis en dos ocasiones con lejía y la tercera con Instrunet® (clorito sódico y ácido láctico), de NIBSA, que comprendía los drenajes o hansens. Se hacían tres turnos de HD en cada jornada a 13 pacientes, simultáneamente, capacidad de la Unidad, que en el momento del inicio del brote epidémico llevaba 8 años funcionando.

– *Análisis estadístico.* Para comprobar la significación estadística de las diferentes variables estudiadas se aplicó el test exacto de Fisher. Se compararon las fechas de colocación de los catéteres y de las bacteriemias con las variables de la edad, sexo, nefropatía, tipo de catéter, infección local e incidencia de manipulación, definida esta última por el número de veces que tuvieron que invertirse las ramas y/o se administró fibrinolítico.

– *Tipificación de las cepas de E. cloacae.* Los aislamientos de *E. cloacae* se tiparon mediante la técnica de PFGE según una modificación del método descrito por Smith y cols.¹⁹ Brevemente, los aislamientos de *E. cloacae* se cultivaron durante 18 horas a 37° C en medio líquido de Luria-Bertani (LB). Los cultivos se centrifugaron y el sedimento se lavó con el tampón PET IV (10 mM Tris [pH 7.6], 1 M NaCl) resuspendiéndose en el tiempo tampón. Se mezclaron volúmenes iguales de la suspensión celular y de agarosa de bajo punto de fusión al 1,2% (FMC BioProducts, Rockland, ME, USA) en agua destilada y se dispensaron en los moldes de los insertos. La lisis celular se realizó durante 24 h a 50° C en el tampón de lisis (0,5 M EDTA [pH 9-9.5]; 1% sarcosilato) conteniendo pronasa al 1 mg/ml de concentración final. Los insertos se lavaron a temperatura ambiente con el tampón TE (10 mM Tris, 1 mM EDTA [pH 8.0]). La digestión del DNA se realizó con 30 unidades del enzima de restricción *Xba*I (Boeh-

ringer Mannheim, GmbH, Mannheim, Germany) siguiendo las indicaciones de la casa comercial. Los fragmentos generados se separaron mediante electroforesis en geles al 1% (SeaKem ME agarose, FMC BioProducts, ME, USA) utilizando el sistema CHEF DRIII System (BioRad, Richmond, CA) aplicando las condiciones apropiadas para el enzima. Como marcador de peso molecular se utilizó el DNA de concatámeros de fago lambda (PFGE Marker I, Boehringer Mannheim, GmbH, Germany) colocándolo en los extremos y en el medio del gel como referencia para la comparación entre geles. Asimismo, se utilizó una cepa de *E. cloacae* como cepa de control interno de reproducibilidad y, de esta forma, valorar las pequeñas variaciones entre los diferentes geles. Los genes se tiñeron con bromuro de etidio y se fotografiaron tras exposición a la luz ultravioleta.

Los patrones de bandas obtenidos (pulsotipos; PTs) se analizaron con ayuda del *software Biolmage System: Whole Band Analyzer* (Genomic Solutions Inc., Ann Arbor, MI, USA). Cada cepa se comparó con el resto con el propósito de establecer el grado de divergencia existente mediante el coeficiente de similitud de Dice (S_D), que se define como: $2 \times n.^o$ de bandas comunes / total del $n.^o$ de bandas.

Los aislamientos se agruparon en un mismo linaje clonal si los PTs presentan menos de 6 bandas de diferencia (dos eventos genéticos)²⁰. El perfil más común entre los diferentes perfiles se escogió como patrón tipo a partir del cual designar la relación entre los PTs obtenidos. Los aislamientos con PTs que no presentaban ninguna relación con el resto de PTs se designaron con una letra y con un número (subíndice) se denominan a los aislamientos con PTs relacionados (subtipos).

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1-1-94 y el 31-12-00, se han controlado 39 pacientes portadores de CPT de edad media 67,8 años (47-84). Veintitrés eran varones con una media de edad de 64,4 años (48-78) y 16 mujeres de edad media 71,8 años (47-84).

Las nefropatías primarias más frecuentes causantes de la IRCT de los pacientes fueron la vascular (12 casos) y la diabetes mellitus (10 casos).

El tipo de CPT utilizado queda reflejado en la tabla I. El seguimiento de cada uno de ellos es el que refleja dicha tabla. Un total de 19 pacientes fallecieron con un CPT colocado (seguimiento medio de 12,8 meses). A 6 pacientes se les cambió el CPT por una FAVi o injerto vascular, 1 paciente recuperó parcialmente la función renal y dejó de dializarse y 1

Tabla I. Experiencia con los 39 pacientes/catéteres colocados desde 1-1-94 a 31-12-2000

	Canaud	Tesio	Hickman	Split-cath	Total
Número total	3	17	2	17	39
Cambio	0	3	0	5	8
% cambios		17,6%		29,4%	
Fallecimientos	3	8	2	6	19
Continuación	0	6	0	6	12
Seguimiento medio (meses)	4,3 (1-6)	15,9 (1-56)	2 (1-4)	8,7 (1-26)	11,9 (11-56)

paciente fue tratado con trasplante hepatorenal; el seguimiento medio de estos 8 enfermos fue de 7,75 meses. A 31-12-00, 12 pacientes seguían con el CPT, con seguimiento medio de 15,8 meses. Entre 1994 y 96, ambos inclusive, se utilizaron 5 CPT mientras que entre 1997 y 2000 se usaron un total de 34 CPT.

La inversión de las ramas de los CPT tuvo que realizarse en 26 pacientes (66,6%) en una o más ocasiones; produciéndose en 271 diálisis sobre un total de 6.035 diálisis (4,5%). Se utilizó fibrinolítico en 14 pacientes (36%), lo que supone 168 diálisis sobre un total de 6.035 (2,8%). No se cambiaron los CPT por motivo de trombosis parciales de los mismos, pero se apreció una tendencia no significativa ($p = 0,151$) a presentar más bacteriemias los pacientes cuyos CPT requerían más frecuente manipulación (58,8% de bacteriemias en los manipulados vs 35,3% en los no manipulados).

Ningún fallecimiento de los pacientes es atribuible a complicaciones de los CPT ni por las infecciones, ni por las bacteriemias ni por complicaciones hemorrágicas ni trombóticas.

En 8 pacientes se cambiaron los CPT por otros, en 5 de ellos en una ocasión, en 2 pacientes en dos ocasiones y en 1 paciente en tres ocasiones (total 12 cambios de un CPT por otro). Todos los cambios excepto uno, debido a infección y hemorragia locales, obedecieron a las bacteriemias.

En 33 pacientes (84,6%) se observó enrojecimiento del/os orificio/s en una o más ocasiones. A pesar de ello, las bacteriemias acaecidas en el período pre-epidémico sólo fueron dos, ambas por *estafilococo epidermidis*. De éstas, los CPT habían sido colocados 1 y 2 meses antes, respectivamente. En este período, se constataron también dos infecciones locales ambas asimismo por *estafilococo epidermidis*.

Las bacteriemias del período epidémico, en un total de 13 enfermos, fueron 24 y constan en la tabla II. Dos pacientes tuvieron distintos hemocultivos positivos en momentos diferentes: *S. aureus* y *E. cloacae*; *S. epidermidis* y *Klebsiella oxytoca*. Las 12 bacteriemias detectadas por *Enterobacter cloacae* lo fueron en

6 pacientes y las dos por *Klebsiella oxytoca* en un mismo enfermo. Una bacteriemia fue por *Serratia liquefaciens* y en otra se determinó un cultivo mixto (*Pseudomonas* y *Staphylococcus epidermidis*).

Las infecciones locales en el período epidémico fueron: 1) exudado positivo para *S. epidermidis*, 3 exudados positivos para *S. aureus* (1 MARSA), 1 mixto para *S. epidermidis* y *S. aureus*. Un paciente mostró un exudado positivo por *Enterococcus faecalis* y, en otra ocasión, para *E. coli*. Este enfermo nunca tuvo hemocultivos positivos.

La edad, sexo y nefropatía no se correlacionaron con la presentación de bacteriemias. La edad media de los pacientes que presentaron bacteriemias fue de 67,7 años y la de los que no la presentaron fue de 72,6 años.

Todas las bacteriemias por BGN se produjeron en pacientes portadores de catéter tipo Split-cath ($p < 0,01$), mientras que las bacteriemias por Gram-positivos fueron más frecuentes en el catéter Tesio ($p < 0,05$). No hubo complicaciones severas atribuibles a las infecciones ni a las bacteriemias. Se ingresaron tres pacientes en otras tantas ocasiones a consecuencia de afectación del estado general, siendo buena su evolución en 24 horas. Sólo una paciente pudo preservar su CPT inicial; en el resto siempre fue preciso retirarlo a corto (días) o más largo plazo (semanas).

Hubo correlación de hemocultivo con exudado positivos en 1 paciente con *S. epidermidis* y en 2 con *S. aureus* (uno de ellos por MARSA). En ningún caso se aisló un BGN de exudado localizado en el/los orificio/s.

En tres CPT retirados los cultivos fueron positivos (16,6%), en uno de ellos por BGN, en concreto

Tabla II. En el período epidémico se constataron 24 bacteriemias en un total de 13 pacientes: 16 bacteriemias en 9 pacientes por BGN y 8 en 6 pacientes por cocos gram-positivos (dos de estos seis pacientes también tuvieron bacteriemia por BGN)

Bacteria (N.º bacteriemias)	Meses transcurridos tras la colocación CPT
<i>S. epidermidis</i> (5)	17,4 (1-50)
<i>S. aureus</i> (2-1 MARSA)	3 (4 y 2)
<i>S. viridians</i> (1)	23
<i>E. cloacae</i> (12)	9,3 (1-15)
<i>K. oxytoca</i> (2)	5,5 (5 y 6)
<i>S. liquefaciens</i> (1)	7
Mixto: <i>pseudomonas fluorescens</i> + <i>S. epidermidis</i> (1)	29

CPT: catéter permanente tunelizado.

E. cloacae, otro por MARSA y el tercero por *S. epidermidis*.

La tabla III refleja las diferencias más importantes entre ambos períodos de estudio. Las bacteriemias fueron proporcionales al número de monitores de cada una de las marcas reseñadas. Revisados todos los hemocultivos del hospital en los que se aisló *E. cloacae* durante los años 1999 y 2000, se detectaron 26, doce de los cuales eran enfermos con IRCT en HD periódica, todos ellos portadores de CPT. No había ningún hemocultivo positivo para *E. cloacae* en pacientes con IRCT en HD periódica portadores de cualquier otro AV que no fuera un CPT. Los otros 14 pacientes con hemocultivos positivos para esta bacteria eran pacientes quirúrgicos con patología abdominal, y no había predominio de enfermos en los que se les hubiera realizado alguna maniobra radiológica intervencionista en la misma sala en la que se colocaban los catéteres para HD.

Los cultivos recogidos del agua tratada para hemodiálisis de la red general y de cada boca de cada máquina fueron correctos (negativos o positivos a bacterias habituales pero de menos de 200 UFC/ml).

Los cultivos del tampón bicarbonato y de las pipetas utilizadas para la mezcla del líquido de diálisis fueron negativos. El cultivo de las válvulas anti-reflujo del interior de las máquinas de diálisis fue negativo.

Los cultivos de los tapones de los CPT fueron negativos. Los cultivos de las conexiones de las líneas de circulación extracorpórea a los CPT y a los dializadores fueron negativos en un principio.

Los cultivos de los drenajes del líquido de diálisis (hansens) fueron positivos a flora polimicrobiana, en la que destacaban BGN; en los hansens de tres

Tabla III. Diferencias más significativas entre ambos períodos estudiados. En 2 pacientes se presentaron infecciones por BGN e infecciones por cocos GP, pero no en los mismos hemocultivos

Período pre-epidemia	Período epidemia
Bacteriemias: 2 por cocos GP	24
Pacientes: 2/23	13/30
Seguimiento: 287 días (30-1110)	275 días (30-630)
Promedio: 1 bacteriemia/3.300 días	1/344 días
1 bacteriemia/144 días/paciente	1/11,5 días/paciente
CPT colocados: 0,36/mes	0,76/mes
Resumen brote epidémico:	16 bacteriemias por BGN en 9 pac (12 por <i>E. cloacae</i> en 6 pac)
	8 bacteriemias por cocos GP en 6 pac

GP: gram-positivos, BGN: bacilos gram-negativos. CPT: catéteres permanentes tunelizados; pac: pacientes.

monitores creció especialmente *E. cloacae*. En el líquido de diálisis a la salida del dializador también creció flora polimicrobiana mayoritariamente BGN, en tres de ellos especialmente *E. cloacae* (dos coincidían con los cultivos de los hansens). Los cultivos del interior de los hansens y de los dispositivos de acoplamiento (tóricas) fueron positivos a flora polimicrobiana, aislándose en muchos casos *E. cloacae*.

Los cultivos de los extremos de las líneas de conexión a los enfermos una vez cebado el circuito fueron negativos, excepto en 4 casos en los que se cultivó en todos ellos *K. oxytoca*.

El estudio de tipificación mediante PFGE se llevó a cabo en 12 aislamientos *E. cloacae* obtenidos de hemocultivos de 6 pacientes portadores de CPT y en 10 aislamientos «procedentes de los hansens y tóricas». Se identificaron un total de 3 PTs diferentes (tabla IV y fig. 1). Todos los aislamientos proceden-

Tabla IV. Resultados del análisis de macrorestricción genómica de los aislamientos de *E. cloacae* procedentes de los enfermos infectados y de los aparatos de diálisis. En pacientes se refiere a los hemocultivos de los mismos

Aislamiento	Origen	Fecha de aislamiento	Patrón de PFGE ^a
1	Paciente-1	26/06/00	A ₁
2		19/09/00	A ₁
3		21/02/01	A ₁
4	Paciente-2	30/10/00	A ₁
5	Paciente-3	21/10/99	A ₁
6		26/10/99	B ₁
7	Paciente-4	23/06/99	B ₂
8	Paciente-5	22/11/99	A ₃
9		20/12/99	A ₃
10		28/02/00	A ₃
11	Paciente-6	28/09/99	C
12		19/11/99	C
13	Hansen-5	04/2001	A ₁
14	Hansen-2	04/2001	A ₁
15	Hansen-0	04/2001	A ₂
16	Hansen-M-4	04/2001	A ₁
17	Tórica-M6-B	04/2001	A ₁
18	Tórica-M5-V	04/2001	A ₃
19	Tórica-M2-V	04/2001	A ₁
20	Tórica-M2-B	04/2001	A ₁
21	Tórica-M4-V	04/2001	A ₂
22	Tórica-M24-B	04/2001	A ₂

^a Aislamientos con perfiles con más de 6 bandas de diferencias se consideraron pulstipos (PTs) diferentes y se denominaron con letras (A, B, etc.). Los subtipos o PTs relacionados se indican con un número (subíndice).

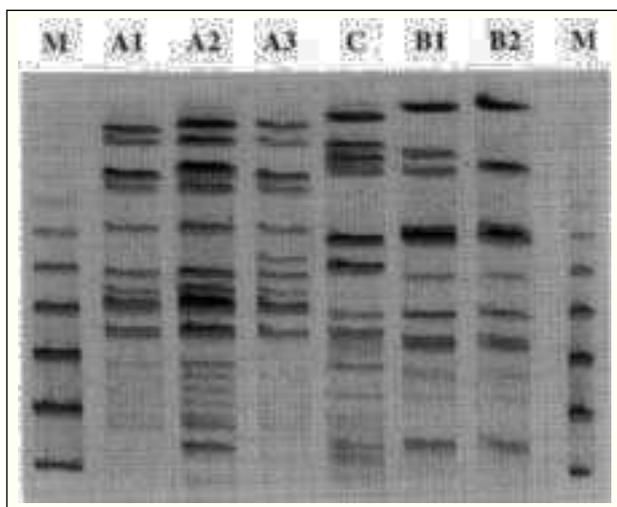


Fig. 1.—Identificación de 3 PTs (pulsotipos, patrones de bandas) de *Enterobacter cloacae*. Todos los PTs de los hansens y/o tóricas fueron PTA que agrupaba 3 subtipos. El PTA fue el mayoritariamente aislado en los hemocultivos de los pacientes.

tes de los hansens y tóricas mostraban el mismo PT: PT A que agrupaba 3 subtipos. Este PT también se identificó de forma mayoritaria en los aislamientos de *E. cloacae* obtenidos en los 6 pacientes estudiados. De tal forma, se obtuvo en 8 de los 12 aislamientos (4 pacientes). Quedó demostrado, por tanto, el origen de la infección en la mayoría de los pacientes estudiados. El PT B, que agrupaba 2 subtipos, se identificó en 2 pacientes. Uno de estos pacientes también presentaba el PT A. Por último, los 2 aislamientos de un paciente mostraban el PT C. Respecto a los PTs B y C no se pudo determinar su origen.

Durante el estudio de este brote epidémico y antes de todos los resultados reseñados, registramos dos nuevos episodios de bacteriemia por BGN, una en una paciente que no había tenido ninguna bacteriemia hasta la fecha y la tuvo por *Proteus mirabilis* (enero-2001, cinco meses después de la colocación), y la otra por *E. cloacae* en un paciente que ya había tenido tres, y en el cual en esta cuarta ocasión llevaba un catéter Tesio en lugar de un Split-cath (febrero-2001, dos meses después del último cambio). En este último se descartó la presencia de endocarditis o metástasis sépticas a distancia.

Una vez localizada la posible fuente de las bacteriemias, cambiamos la metodología de cebado de la circulación extracorpórea intensificando la antisepsia en las conexiones de cebado procurando el cambio estricto de guantes estériles al mínimo contacto con los hansens, e incorporamos a la desinfección habitual de las máquinas de diálisis, los dre-

najes del líquido de diálisis (hansens) con cambio de las tóricas. La nueva utilización de filtros esterilizados con rayos gamma en lugar de los de óxido de etileno permitió perfundir menor cantidad de líquido de cebado. Tras estas medidas se ha hecho un seguimiento de 18 meses, en los cuales al cuarto, sexto y noveno mes respectivamente se presentaron sendas bacteriemias por *K. oxytoca* la primera, y *E. cloacae* las dos últimas, en una misma paciente, la cual era portadora de un catéter provisional, no tunelizado, colocado por punción, en la primera bacteriemia, y un CPT en la segunda. De nuevo se cultivaron *E. cloacae* y *K. oxytoca* en los hansens, y *P. aeruginosa* y *K. oxytoca* en los hansens, y *P. aeruginosa* y *K. oxytoca* en el orificio de una botella de jabón antiséptico y en un dosificador de jabón. Tras esta última bacteriemia se cambiaron los hansens y tóricas, se tiraron los dosificadores de jabón, y hasta el momento presente no ha habido ninguna otra infección bacteriémica en la Unidad, con período de seguimiento de doce meses más desde la última bacteriemia por BGN. En este período postepidémico se han utilizado en un total de 26 catéteres, predominantemente de poliuretano.

DISCUSIÓN

Las infecciones de los AV, especialmente en el caso de catéteres, son debidas sobre todo a *estafilococos sp.* Se ha preconizado la cobertura antibiótica previa para prevenirlas^{21,22}. Las fístulas arteriovenosas internas ofrecen menos complicaciones infecciosas que los injertos vasculares y los catéteres externos^{11-14,23-26}; serían en ese sentido un mejor acceso vascular para HD.

Las infecciones por *S. aureus* son las más frecuentes como posibles causantes de complicaciones severas^{11,23}. Nielsen y cols.¹², cifran un riesgo de mortalidad cuatro veces superior por bacteriemias debidas a *S. aureus* en pacientes portadores de catéter central que en otros pacientes. En otro artículo¹⁴, estos mismos autores apuntan como altamente improbable las bacteriemias causadas por *S. aureus* en enfermos no portadores nasales de este germen o sin constatación de infección local en el/las orificio/s de entrada del catéter. Este hecho sería igualmente válido para las bacteriemias por *S. epidermidis*¹⁴. Es decir, en el caso de gram-positivos quedaría clara la manipulación humana como vector de transmisión.

En las bacteriemias en HD por BGN, de presentación menos frecuente, la fuente originaria y la puerta de entrada son de más difícil localización¹⁵.

En nuestro caso, nos encontramos con dos hechos aparentemente incontrovertibles: los pacientes infectados eran solamente los portadores de CPT y de un único tipo de catéter. Ni tan sólo los enfermos portadores de catéteres temporales, no tunelizados, eran infectados en el período epidémico. Aparentemente parecía, pues, que la responsabilidad tenía que estar en los catéteres de poliuretano. Un tiempo promedio de presentación de las infecciones de 9,25 meses tras la colocación de los catéteres (9,25 para los *Enterobacter cloacae*, 5,5 para la *klebsiela* y 7 para la *Serratia*) nos hizo suponer que las bacteriemias no estaban relacionadas con la colocación. Tampoco el resto de septicemias del hospital tenía relación con la sala radiológica intervencionista donde se colocaron 35 de los primitivos 39 catéteres. Existían una significativa mayor frecuencia de bacteriemias por BGN con el poliuretano (posibilidad de papel etiopatogénico del material) y una significativa mayor frecuencia de bacteriemias por gram-positivos con la doble tunelización. Dudamos acerca de la responsabilidad del material de los catéteres como inductor de bacteriemias por BGN. Nos inclinamos por negar ese papel favorecedor del poliuretano respecto a la silicona, dado que en el período epidémico colocamos y cambiamos con mayor frecuencia los de poliuretano. Existen trabajos experimentales que tratan de demostrar la posible facilitación de infecciones de unos materiales sobre otros, lo que tiene interés también en los campos del sondaje vesical, nutrición parenteral y tratamientos oncológicos: la silicona y el poliuretano son los menos favorecedores de infecciones²⁷⁻²⁹. No creemos tampoco que los catéteres de silicona propicien un mayor riesgo de infección inmediata pues los colocamos mayoritariamente en el período de nuestra mayor inexperiencia, y de falta de control ecográfico en 4 casos. Sin embargo, la doble tunelización sí podría facilitar la colonización de los orificios por gram-positivos³⁰. Alguna comunicación demuestra menos complicaciones y mayores prestaciones de un determinado catéter sobre otro³¹; no obstante, la localización, especialmente la femoral y en catéteres temporales, puede ser más determinante de infecciones que el propio material^{32,33}.

Los pacientes portadores de CPT son enfermos añosos como cabría esperar de pacientes con dificultad de AV. Ni la edad ni el sexo ni las nefropatías primarias se relacionan con las infecciones, ya que la edad media de los pacientes que presentaron bacteriemias era menor que la de los que no las presentaron. Tampoco el sexo y la nefropatía primaria resultaron relacionables.

Probablemente alguna de las infecciones por cocos gram-positivos pueda tener el mismo origen

que las de los BGN, pero en varias de ellas se halló colonización en el/los orificio/s del/los catéter/es por los mismos gérmenes que en los hemocultivos. Así pues, la manipulación humana de los CPT, como vector transmisor, en un contexto «favorable» (portadores externos de cocos) sería el origen de las infecciones¹⁴. En el caso de la paciente con bacteriemia por MARSa se aisló este estafilococo de los hemocultivos, orificio del catéter, frotis nasal, herida quirúrgica y catéter retirado. En cambio, no hallamos ningún cultivo de exudado del orificio positivo para un BGN (solamente *E. coli* en un paciente, el cual no presentó nunca bacteriemia). La escasa contaminación local, similar a la del período pre-epidémico, favorece la noción de que enfermería seguía trabajando del mismo modo, preservando las medidas asépticas.

Alguno de los pacientes con mayor número de infecciones también tenía más problemática de malos flujos sanguíneos o de coagulación parcial de los catéteres. Estos enfermos tenían que ser manipulados con mayor frecuencia (más inversiones de ramas, mayor número de instilación de fibrinolíticos). Esta correlación, pues, aunque no significativa, sí muestra una cierta tendencia de relación con las bacteriemias.

La falta de complicaciones severas es atribuible a la detección precoz y tratamiento instantáneo con vancomicina y gentamicina, tras la misma extracción de los hemocultivos. Una vez comprobada la positividad para un BGN, los pacientes continuaron tratamiento en general con gentamicina (endovenosa; ev) o ciprofloxacino (vía oral; vo), según el antibiograma. El tratamiento antibiótico realizado al momento favorece el hecho de haber encontrado un único catéter con cultivo positivo para un BGN, *E. cloacae*, tras su extracción, y la nula tasa de complicaciones sépticas y de endocarditis.

Hemos considerado las bacteriemias como positivas y distintas si había un intervalo entre ellas de más de 15 días. En algunas este período no fue superior a los 20 días por lo que podría aportarse que las bacteriemias fueron en algunos casos recaídas y no nuevas presentaciones. El tratamiento se prolongaba durante un mes, y ante la persistencia de fiebre o escalofríos siempre se actuó retirando, cambiando el catéter y prolongando el tratamiento antibiótico. De hecho, en tan sólo un único caso de *E. cloacae* se conservó la permanencia del catéter siendo aún utilizado en la misma paciente en perfecto estado general, al cabo de 39 meses tras el período.

Ya en 1975, Borobio y Perea³⁴ comunican unos casos de bacteriemia por *E. cloacae* en pacientes en hemodiálisis. Muestran a una enfermera como por-

tadora y al separarla de la asistencia directa de la diálisis resolvían el problema, sin demostrar la forma de contaminación.

No es hasta la década de los 90 en que de nuevo se relatan experiencias de pequeños brotes epidémicos de BGN en Centros de Canadá y Estados Unidos, casi siempre con un cierto protagonismo de *E. cloacae*^{15,35-37}. Flaherty y cols.³⁵, comunican un brote epidémico relacionado con la infección de los cabezales de dializadores reutilizados. Este no es nuestro caso, ya que no reutilizamos los dializadores, los cuales sí contienen membranas de alta permeabilidad, que permitan la retrofiltración, deben ser cuidadosamente esterilizados³⁵. Las bacteriemias les ocurrieron en todo tipo de AV.

Un nuevo brote es descrito en 1994 por Singh y Depner¹⁵ predominantemente en pacientes portadores de CPT. Estos autores sugieren que el material extraño que supone el catéter facilita la colonización de estas bacterias impulsadas desde la circulación extracorpórea de la hemodiálisis por medio de las bombas impulsoras. Es una teoría que no llegan a demostrar¹⁵.

Jochimsen y cols.³⁶, describen un brote de bacteriemias por BGN en pacientes en HD, portadores de todo tipo de AV. Demuestran la fuente de las infecciones en las válvulas incompetentes de los monitores, las cuales debían impedir el flujo retrógrado desde el drenaje a las líneas del paciente. Una vez cambiadas estas válvulas no tuvieron más casos de bacteriemias, que se producían en el momento del cebado y posterior conexión al enfermo³⁶. En nuestro caso, ese reflujo es imposible en el esquema y en la práctica del circuito de los monitores Monitral, la más utilizada en nuestra Unidad. Además, el cultivo de las válvulas fue negativo.

Wang y cols.³⁷, describen una experiencia idéntica a la nuestra en la que únicamente se infectaban los pacientes portadores de CPT. Demostraron la colonización por BGN en los tubos de drenaje: se debía a un crecimiento bacteriano en un entorno rico en nutrientes (en un biofilm depositado en tuberías y conductos de los monitores), del mismo líquido de diálisis ya utilizado y apunto de ser desechado. Estos drenajes se manipulan y se transmite la infección a las líneas de la circulación extracorpórea. En su Unidad las válvulas de ciertas máquinas también fueron incompetentes (debían ser cambiadas con mayor frecuencia atendiendo a las horas que llevaban siendo utilizadas) y en 8 de 26 sus cultivos fueron positivos. Además, al preparar el cebado de las líneas antes de la conexión de los enfermos, y una vez llenado el circuito, éste era unido a la línea arterial, que era dejada en los portas del material de desecho. Mientras, se conectaba la línea

venosa al suero, y se conectaba, por tanto, al paciente una línea arterial con conexión «manipulada y sucia», fuente de los bacilos y las consiguientes bacteriemias. Ese material de desecho y los drenajes eran desinfectados de manera eficaz. Las manos del técnico, enfermera, etc., actuaban de vehículo transmisor de ese material contaminado a las líneas arteriales de cebado. Solamente se contaminaban los pacientes portadores de catéter por llevar ese material extraño, más fácilmente contaminable y, porque la conexión de la línea extracorpórea al catéter es más directa que a una fístula o injerto vascular interno donde por medio existe una aguja. Esta teoría es razonable y probablemente explicaría nuestro brote epidémico. Los autores concluyen que han de disminuir la tendencia al aumento de CPT como AV en su Unidad³⁷.

En nuestro caso, demostramos cultivos positivos a BGN, polimicrobianos generalmente, pero positivos sobre todo a *E. cloacae* y *K. oxytoca*, en los drenajes (hansens) y en el líquido de diálisis ya de desecho y que ha estado, a través del dializador, en contacto con la sangre del paciente. Además, demostramos cultivos positivos para *K. oxytoca* en las conexiones de las líneas de cebado previamente a ser conectadas a los pacientes. Por tanto, la fuente de las bacteriemias es ésta, la contaminación por conexión directa al material extraño facilitador, los CPT. A partir de la contaminación de los drenajes o hansens, se contaminan las líneas de cebado por la transmisión humana, que hace de vector involuntario. El momento de la contaminación reside en la preparación del circuito extracorpóreo y su conexión en Y (puede originarse en otras Unidades en la preparación en caída libre o una bolsa no estéril). La posterior conexión de estas líneas a los CPT con los mismos posibles guantes que han manipulado los drenajes dan origen a las bacteriemias, facilitadas también por la ausencia de agujas ni endotelio protector intermedio.

En los drenajes, hansens, tóricas, etc., crecen, con el tiempo, esas bacterias al hallar suficiente nutriente en el líquido de diálisis. Ahí llegan del agua tratada, bien tratada legalmente, con controles de cultivos negativos o positivos con menos de 200 UFC/ml de bacterias especialmente presentes en medios acuosos, como los *Enterobacter sp* o las *Pseudomonas sp*, que son las que más proliferan.

La tipificación de los aislamientos de *E. cloacae* mediante PFGE permitió demostrar la existencia de un único PT en los cultivos de los hansens y tóricas en 4 de los 6 pacientes afectados de bacteriemia. A pesar de que los cultivos procedentes de las máquinas de diálisis se obtuvieron con posterioridad al período epidémico (abril de 2001), se ha podido

evidenciar su persistencia en esta localización y su implicación en las bacteriemias estudiadas. Solamente en 2 pacientes no se pudo determinar la procedencia de los PTs identificados. En este estudio, como en los anteriormente mencionados³⁵⁻³⁷, se pone de manifiesto la utilidad de la técnica de PFGE para identificar el modo de transmisión de *E. cloacae* a los enfermos en tratamiento de HD.

Tras abarcar la desinfección a los drenajes y sus dispositivos y cambiar la metodología de cebado del circuito extracorpóreo realizado por el personal de enfermería, se produjeron tres bacteriemias más tal y como describimos en los resultados; una nueva intensificación en las medidas antisépticas ha logrado que no hayamos vuelto a tener nuevas bacteriemias, tras doce meses más de seguimiento. Al respecto una reciente comunicación³⁸ relaciona un brote epidémico de bacteriemias en una Unidad de HD por *S. liquefaciens* relacionada con la utilización de anti-sépticos y ampollas de eritropoyetina multidosis, con la posibilidad de ser puncionadas para extracciones varias veces. En nuestro caso, en cambio, la administración era por jeringa monodosis.

Finalmente, pues, concluimos que: 1) los tubos de drenaje, hansens, tóricas, etc., deben ser desinfectados periódicamente al igual que el circuito de las máquinas de diálisis, y deben ser retirados y esterilizados también periódicamente; 2) se ha de preparar el circuito extracorpóreo de HD, especialmente el de los portadores de CPT, en condiciones de rigurosa asepsia (cambio obligado de guantes tras el contacto con los hansens); 3) el vehículo humano involuntario es el vector contaminante también en los casos de bacteriemias por BGN en HD, y 4) por extensión, se han de apurar las posibilidades de acceso vascular interno, fístula o injerto, antes de colocar un CPT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Woods JD, Port FK: The impact of vascular access for haemodialysis on patient morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 12: 657-659, 1997.
2. Woods JD, Turenne MN, Strawderman RL, Young EW, Hirth RA, Port FK, Held PJ: Vascular access survival among incident hemodialysis patients in the United States. *Am J Kid Dis* 30: 50-57, 1997.
3. Hakim R, Himmerfarb J: Hemodialysis access failure: a call to action. *Kidney Int* 54: 1029-1040, 1998.
4. Cina G, De Rosa MG, Viola G, Tazza L: Arterial injuries following diagnostic, therapeutic, and accidental arterial cannulation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1448-1452, 1997.
5. Farrell J, Walshe J, Gellens M, Martin KJ: Complications associated with insertion of jugular venous catheters for hemodialysis: the value of postprocedural radiograph. *Am J Kidney Dis* 30: 690-692, 1997.
6. Nadig C, Leidig M, Schmiedeke T, Höftten B: The use of ultrasound for the placement of dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 13: 978-981, 1998.
7. Farrell J, Gellens M: Ultrasound-guided cannulation versus the landmark-guided technique for acute haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1234-1237, 1997.
8. Rocklin MA, Dwight CA, Callen LJ, Bispham BZ, Spiegel DM: Comparison of cuffed tunneled hemodialysis catheter survival. *Am J Kid Dis* 37: 557-563, 2001.
9. Prabhu PN, Kerns SR, Sabatelli FW, Hawkins IF, Ross EA: Long-term performance and complications of the Tesio Twin catheter system for hemodialysis access. *Am J Kid Dis* 30: 213-218, 1997.
10. Twardowski ZA: High-dose intradialytic urokinase to restore the patency of permanent central vein hemodialysis catheters. *Am J Kid Dis* 31: 841-847, 1998.
11. Marr KA, Kong L, Fowler VG, Gopal A, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR: Incidence and outcome of staphylococcus aureus bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 1684-1689, 1998.
12. Nielsen J, Ladefoged SD, Kolmos HJJ: Dialysis catheter-related septicaemia-focus on staphylococcus aureus septicaemia. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2847-2852, 1998.
13. Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, Corey RG, Conlon PJ: Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 30: 521-524, 1997.
14. Nielsen J, Kolmos HJJ, Espersen F: Staphylococcus aureus bacteraemia among patients undergoing dialysis-focus on dialysis catheter-related cases. *Nephrol Dial Transplant* 13: 139-145, 1998.
15. Singh B, Depner TA: Catheter related bacterial infections mimic reactions to exogenous pyrogens during hemodialysis. *ASAIO J* 40: 674-677, 1994.
16. Haertl R, Bandlow G: Epidemiological fingerprinting of *Enterobacter cloacae* by small-fragment restriction endonuclease analysis and pulsed-field gel electrophoresis of genomic restriction fragments. *J Clin Microbiol* 31: 128-133, 1993.
17. Haertl R, Bandlow G: Molecular typing of *Enterobacter cloacae* pulsed-field gel electrophoresis of genomic restriction fragments. *J Hosp Infect* 25: 109-116, 1993.
18. Shi ZY, Liu PY, Lau YJ, Lin YH, Hu BS: Epidemiological typing of isolates from an outbreak of infection with multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* by repetitive extragenic palindromic unit b1-primed PCR and pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 34: 2784-2790, 1996.
19. Smith CL, Klcó SR, Cantor CR: Pulsed-field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. En: Davies KE, ed. *Genome analysis: a practical approach*. IRL Press. Oxford; 41-72, 1988.
20. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B: Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 33: 2233-2239, 1995.
21. Zibari GB, Gadallah MF, Landreneau M, McMillan R, Bridges RM, Costley K, Work J, McDonald JC: Preoperative vancomycin prophylaxis decreases incidence of postoperative hemodialysis vascular access infections. *Am J Kid Dis* 30: 343-348, 1997.
22. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Gollledge C, Luxton G, Moody H: Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 13: 2133-2139, 2002.
23. Port FK: Mortality and causes of death in patients with end stage renal failure. *Am J Kid Dis* 15: 215-217, 1990.
24. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C: Bacteremia in patients on chronic hemodialysis: a multicenter prospective study. *Nephron* 64: 95-100, 1993.

25. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, Adcox MJ, Davidson RL, Mallea MC, Narasimhan N, Wagnild JP: Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidn Dis* 39: 549-555, 2002.
26. Pastan S, Souci JM, McClellan WM: Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 620-626, 2002.
27. Raad II, Darouiche RO: Catheter-related septicemia: risk reduction. *Infect Med* 13: 807-912, 815-816, 823, 1996.
28. Denstedt JD, Wollin TA, Reid G: Biomaterials used in Urology: current issues of biocompatibility, infection and encrustation. *J Endourol* 12: 493-500, 1998.
29. Boelens JJ, Dankerst J, Murk JL, Weining JJ, Van der Poll T, Dingemans KP, Koole L, Laman JD, Zaar SA: Biomaterial-associated persistence of *Staphylococcus epidermidis* in pericatheter macrophages. *J Infect Dis* 181: 1337-1349, 2000.
30. Ewing F, Patel D, Petherick A, Winney R, McBride K: Radiological placement of the AshSplit haemodialysis catheter: a prospective analysis of outcome and complications. *Nephrol Dial Transplant* 17: 614-619, 2002.
31. Rocklin MA, Dwight CA, Callen LJ, Bispham BZ, Spiegel DM: Comparison of cuffed tunneled hemodialysis catheter survival. *Am J Kid Dis* 37: 557-563, 2001.
32. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, Schwab SJ, Churchill DN: Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 58: 2543-2545, 2000.
33. Nassar GM, Ayus JC: Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 60: 1-13, 2001.
34. Borobio MV, Perea EJ: Bacteriemias por *enterobacter cloacae* en enfermos dializados. *Rev Clin Esp* 137: 517-520, 1975.
35. Flaherty JP, García-Houchins S, Chudy R, Arnow PM: An outbreak of gram-negative bacteremia traced to contaminated O-Rings in reprocessed dialyzers. *Ann Intern Med* 119: 1072-1078, 1993.
36. Jochimsen EM, Frenette C, Delorme M, Arduino M, Agüero S, Carson L, Ismaïl J, Lapierre S, Czyziw E, Tokars JI, Jarvis WR: A cluster of bloodstream infections and pyrogenic reactions among hemodialysis patients traced to dialysis machine waste-handling option units. *Am J Nephrol* 18: 485-489, 1998.
37. Wang SA, Levine RB, Carson LA, Arduino MJ, Killar T, Grillo FG, Pearson ML, Jarvis WR: An outbreak of gram-negative bacteremia in hemodialysis patients traced to hemodialysis machine waste drain ports. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 746-751, 1999.
38. Grohskopf LA, Roth VR, Feikin DR, Arduino MJ, Carson LA, Tokars JI, Holt SC, Jensen BJ, Hoffman RE, Jarvis WR: *Serratia liquefaciens* bloodstream infections from contamination of epoetin alfa at a hemodialysis center. *N Engl J Med* 344: 1491-1497, 2001.