

# NEXO

Revista del  
**HOSPITAL  
ITALIANO**  
de  
**Buenos Aires.**

---

Volumen XV

Número 3

Diciembre 1995

---

## INDICE

Editorial .....	4
Fustiñana C.	
Infección Asociada a Catéteres Vasculares: Viejos problemas y nuevos conceptos .....	5
Quirós R.	
Eritropoyetina .....	29
Lastiri J M	
Falla Hepática Fulminante: Métodos de soporte artificial .....	33
Argibay P.	
Ateneo Anatomoclínico .....	38
En memoria del Dr. Carlos Giannantonio .....	42
Alvarez Bayon	
Indice volumen 15 año 1995 .....	43
Instrucciones para autores .....	45
DDI Informa .....	46

# FARMACIA Brocca



Etica y Eficiencia  
al Servicio de la Salud

Pte Perón 4101 Cap. Fed. Tel:861-3580 /864-5712



**NEXO**  
**Revista del HOSPITAL ITALIANO**  
**de Buenos Aires**

**Director:**

Dr. Carlos Fustiñana

**Comité Editorial:**

Dr. Fernando Althabe; Dr. Pablo Argibay; Lic. Norma Caffaro de Hernández; Bibliotecaria María del Rosario Revello, Dr. Adolfo Rubinstein, Dr. Enrique R. Soriano.

**Consejo Editorial:**

Dres.: Enrique M. Beveraggi, Arturo Cagide, Mario Cámara, Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Francisco Eleta, Gunther Fromm, Raúl Gutman, Roberto Kaplan, Ricardo Mastai, Marcelo Mayorga, Domingo Múscolo, Titania Pasqualini, Mario Perman, Juan C. Puigdevall, José Ramirez, Jorge Sívori, José Tessler.

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E**  
**INVESTIGACION**

**Jefe:**

Dr. Enrique S. Caruso.

**Sub - Jefe:**

Lic. Norma Caffaro de Hernández.

**Editor responsable:**

Publicación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450 (1181) Capital Federal.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Diagramación: Claudia I. Fattor.

Producción y realización gráfica:

Hospital Italiano de Buenos Aires

**HOSPITAL ITALIANO**  
**DE**  
**BUENOS AIRES**



**Director:**

Dr. Jorge Sívori

**Vicedirector:**

Dr. Héctor Marchitelli

**Vicedirector Administrativo:**

Dr. Pablo Pedro Zavaglia

**Directores Honorarios:**

Dr. Francisco Loyudice, Dr. Enrique M. Beveraggi

**CONSEJO DIRECTIVO**  
**EJERCICIO 1994/1995**

**Presidente:**

Ing. Juan Mosca

**Vicepresidente Primero:**

Sr. Antonio Macri

**Vicepresidente Segundo:**

Ing. Franco A. Livini

**Consejeros:**

Sr. Roberto Bacanelli, Dr. Enrique M. Beveraggi, Sr. Alfredo Biasutto, Sr. Domingo Cutuli, Ing. Roberto Chioccarelli, Ing. Bartolo Denaro, Dr. Raúl Droznes, Dr. Arturo Lisdero, Dr. Eduardo A. Lioi, Sra. Beatriz B. de Rocca y Sr. Eduardo D. Tarditi.

**Revisores de Cuentas:**

Titulares: Dr. Eduardo Cariglino, Dr. Alberto R. Levy, Sr. Santos O. Sarnari.

Suplentes: Sr. Franco E. Caffarone, Dr. Ricardo J. Demattei.

# EDITORIAL

**C**on este nuevo ejemplar de NEXO, se cumple una expectativa deseada por el Comité Editorial: mantener la continuidad de aparición de la Revista. Tres artículos constituyen el cuerpo principal de esta edición.

El primero de ellos es una extensa revisión de un tema que compromete a varios grupos médicos que se desempeñan en instituciones hospitalarias. Los riesgos implicados con el uso de catéteres. El Dr. Quirós actualiza el tema desde una perspectiva infectológica refiriéndose al cuidado de las vías centrales y a cómo evitar su pérdida en pacientes que tienen pocas posibilidades de otros accesos.

Los otros artículos, nos introducen en dos temas de vanguardia: el uso de eritropoyetina recombinante y la implementación de métodos de sostén en la falla hepática fulminante. Ambos temas están tratados por los Drs. Lastiri y Argibay respectivamente con un alto nivel, y basados en experiencias de nuestra institución, permiten una lectura en el trabajo clínico cotidiano y en el desarrollo de líneas de avanzada.

El Ateneo llega a nosotros nuevamente; sería de interés para este Comité conocer la opinión de los lectores al respecto.

El Dr. Alvarez Bayon escribe un sentido recordatorio del Dr. Carlos Gianantonio quien formó parte de esta casa y al que le debemos un cambio conceptual en la visión del niño, de tal magnitud, que luego de sus aportes nadie continuó pensando a la infancia de igual manera.

Nexo prepara una nueva etapa. Estamos embarcados en la idea de publicar un suplemento. El generoso aporte del Dr. Diego Gracia, con un artículo sobre ética en el fin de la vida y la problemática del suicidio asistido, nos permite comenzar con un nuevo emprendimiento editorial.

Sólo nos resta desearles un feliz 1996. Nos vemos en marzo.

Carlos Fustiñana

---

# INFECCION ASOCIADA A CATETERES VASCULARES: Viejos Problemas y Nuevos Conceptos

---

Rodolfo E. Quirós

## Introducción

La incorporación de los catéteres plásticos en 1945, revolucionó la terapia intravenosa<sup>(1)</sup>. Su utilización permitió prolongar la permanencia "in situ" de los accesos vasculares, para la administración de fluidos y hemoderivados, la realización de procedimientos dialíticos, como así también para el monitoreo hemodinámico del paciente crítico.

El riesgo potencial derivado del uso de catéteres intravasculares como flebitis, infección relacionada a catéter y bacteriemia relacionada a catéter fue reconocido desde 1947, apenas 2 años después de la introducción de los catéteres plásticos<sup>(2-3)</sup>.

Alrededor de un 50% de los 40 millones de pacientes admitidos en los hospitales de EE.UU. cada año, serán sometidos a terapia endovenosa. De ellos aproximadamente 4,5 millones (22,5%) tendrán colocado un acceso vascular central<sup>(4-5)</sup>. Estos datos coinciden con las tasas de prevalencia de terapia endovenosa registradas en nuestro hospital (51,5%), como así también con la proporción de pacientes con accesos vasculares centrales (26,3%)<sup>(6)</sup>.

Se calcula que mientras aproximadamente un 4% de los pacientes con accesos vasculares desarrollarán una infección asociada a catéter, alrededor del 1% presentarán una bacteriemia relacionada con el acceso vascular<sup>(4-5)</sup>. Comparados con los accesos vasculares venosos o arteriales periféricos, los catéteres venosos centrales de corta permanencia presentan una mayor tasa de incidencia de sepsis asociada a catéter, la cual

varía entre 4% y 14%<sup>(7)</sup>.

Alrededor de un tercio del total de las bacteriemias intrahospitalarias están relacionadas con el uso de catéteres vasculares<sup>(8-9)</sup>, aumentando esta proporción a más del 40% en las unidades de cuidados intensivos<sup>(10-11)</sup>, donde representan el 16% del total de infecciones intrahospitalarias, luego de la neumonía (31%) y de la infección urinaria (24%), y por delante de la infección de herida quirúrgica (8%). Las bacteriemias nosocomiales adicionan morbi-mortalidad a los pacientes representando un importante problema. Se estima que producen un incremento de 6.000 \$ en los costos hospitalarios<sup>(12)</sup>, aumentan el tiempo de internación en una semana<sup>(10)</sup> y representan una tasa de mortalidad del 20%<sup>(13)</sup>.

Teniendo en cuenta que de los 24.000 pacientes admitidos por año a nuestra institución, el 50% de ellos serán sometidos a terapia endovenosa, y asumiendo una incidencia global de bacteriemias relacionadas a catéteres entre 1 y 2%, se puede estimar un número de casos por año de 120 a 240, con un costo anual de 720.000\$ a 1.440.000\$. Por ello la prevención de estos eventos podría tener un gran impacto en los costos hospitalarios, como así también en la tasa de mortalidad global.

La implementación de normas para el manejo de accesos vasculares, (selección del catéter, técnicas de colocación, duración y tipo de cuidados) representa una piedra angular en el programa de control de infecciones<sup>(14)</sup>. Del mismo modo la comprensión de la patogénesis de las infecciones asociadas a catéteres, la estandarización de las técnicas de diagnóstico, como así también el conocimiento de los factores de riesgo, permite la adopción de medidas, adecuadas para cada centro, tendientes a disminuir la tasa de complicaciones relacionadas al uso de catéteres vasculares.

## Eventos infecciosos asociados a accesos vasculares

Si bien distintos parámetros han sido utilizados para clasificar los diferentes tipos de accesos vasculares, ellos se pueden agrupar según su tiempo de permanencia en catéteres de corta permanencia, semipermanentes y de larga permanencia (Tabla 1).

La complicación más frecuente asociada con el uso de accesos vasculares periféricos es la flebitis (30%), representando en más del 90% de los casos un fenómeno de origen físico-químico<sup>(14)</sup>.

Los eventos infecciosos asociados al uso de accesos vasculares pueden ser clasificados como

infecciones locales (ILC) o sepsis relacionada a catéter (SRC).

Esta última puede complicarse, presentándose asociada en su evolución a tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa y/o embolias sépticas a distancia (embolia séptica de pulmón, espondilitis, aneurismas micóticos, etc.).

Un cultivo semicuantitativo de algún segmento del catéter por técnica de Maki <sup>(15)</sup>, con  $\geq 5$  unidades formadoras de colonias (ufc) se asocia con mayor frecuencia a cambios inflamatorios a nivel del sitio de inserción, como así también a un mayor riesgo de bacteriemia o funguemia.

Por otro lado un recuento  $< 15$  ufc, es considerado para algunos autores como contaminación <sup>(15)</sup>.

El término de infección asociada a catéter ha sido utilizado por diferentes autores para significar diferentes hechos. Esto ha llevado a confusión y ha dificultado la comparación de los resultados entre distintos estudios.

Si bien no existen definiciones aceptadas globalmente, los eventos infecciosos asociados a catéter podrían ser definidos como:

#### 1- Infección local del catéter (ILC):

##### 1.a- Infección del sitio de inserción <sup>(16)</sup>:

- Purulencia alrededor del sitio de inserción del catéter en ausencia de hemocultivos positivos.

- Presencia de signos inflamatorios locales (eritema, calor, dolor y edema) y/o temperatura central  $>38^{\circ}\text{C}$ , sin evidencias de supuración, alrededor del sitio de entrada del catéter **más** un recuento semicuantitativo  $\geq 15$  unidades formadoras de colonias (ufc) de un segmento del catéter y/o de la piel, en ausencia de hemocultivos positivos.

En ausencia de secreción purulenta, la presencia de signos inflamatorios en el sitio de entrada de un catéter es un signo muy sensible pero poco específico de infección, desde el momento que puede representar una condición estéril, física y/o química <sup>(17)</sup>. Es por ello que para asumir que un proceso inflamatorio es de causa infecciosa, debería acompañarse de un recuento semicuantitativo positivo ( $\geq 5$  ufc).

El hallazgo de un retrocultivo cuantitativo positivo ( $\geq 25$  ufc), con hemocultivos periféricos negativos, en presencia de fiebre y en ausencia de otro foco, debería ser considerado como evidencia de ILC, más aún en pacientes inmunocomprometidos.

##### 1.b- Infección del túnel:

- Presencia de signos de celulitis, alrededor del túnel subcutáneo de un catéter tunelizado <sup>(18)</sup>.

##### 1.c- Colonización significativa:

- Recuento semicuantitativo  $\geq 15$  ufc de un segmento del catéter en ausencia de signos locales y/o sistémicos de infección.

Tabla 1: Tasas de infección asociadas a catéter en relación a distintos tipos de accesos vasculares\*

Tipo de cateter	Tasa bruta (%) (n° episodios/n° catéteres)	Tasa ajustada (%) (n° episodios/100 días catéteres)
<b>Catéteres de permanencia corta (<math>\leq 30</math> días)</b>		
venosos periféricos <sup>(5)</sup>	4,1	1,3
arteriales periféricos <sup>(5)</sup>	4,2	1,9
venosos centrales <sup>(5)</sup>	11,2	3,3
arterial pulmonar (Swan-Ganz) <sup>(106)</sup>	7,4	1,8
catéteres de doble lumen (diálisis) <sup>(5)</sup>	20,4	1,2
multilumen <sup>(39)</sup>	24,0	2,6
<b>Catéteres de permanencia intermedia (30- 60 días)</b>		
braquiales de inserción periférica <sup>(164)</sup>	4,9	0,5
centrales de inserción periférica <sup>(165)</sup>	0,4	0,02
<b>Catéteres de permanencia larga (<math>\geq 60</math> días)</b>		
semi-implantables (tunelizados) <sup>(80)</sup>	53,5	0,41
implantables (portales subcutáneos) <sup>(80)</sup>	16,0	0,12

\*Infecciones asociadas a catéteres= ILC+SRC

(<sup>1</sup>) referencias



Maki y colaboradores han demostrado una correlación significativa entre un recuento  $\geq 15$  ufc de un segmento del catéter y la presencia de inflamación de la piel en el sitio de inserción<sup>(15)</sup>. Los signos locales de inflamación pueden estar ausentes, aún en infecciones asociadas a catéter bien documentadas<sup>(19)</sup>. Para algunos autores un recuento  $\geq 15$  ufc de un segmento del catéter es suficiente para definir ILC<sup>(4-18-20-21-22)</sup>. Sin embargo el Centro para el Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC), exige además de un recuento  $\geq 15$  ufc, la presencia de fiebre o signos inflamatorios locales para definir ILC<sup>(23)</sup>.

## 2- Sepsis relacionada a catéter (SRC):

### 2.a- SRC probable (en ausencia de cultivo del catéter)<sup>(23)</sup>:

- Aislamiento de *Staphylococcus aureus* o *Candida spp* en al menos un hemocultivo, o un organismo común de la piel (estafilococos coagulasa-negativos, *Micrococcus spp*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium spp* y *Propionibacterium spp*) en al menos dos hemocultivos, sin otro foco aparente que el catéter

y

al menos dos signos de sepsis clínica:

- Temperatura central:  $> 38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca:  $> 90$  latidos/minuto
- Frecuencia respiratoria:  $> 20$  respiraciones/minuto
- Leucocitos:  $> 12.000$  células/ $\text{mm}^3$  ó  $< 4.000$  células/ $\text{mm}^3$
- Escalofríos
- Hipotensión: TA sistólica  $< 90\text{mmHg}$

### 2.b- SRC definida (evidencias directas que involucran al catéter)<sup>(16)</sup>:

- Cualquier germen aislado de al menos un hemocultivo, en asociación con cuadro clínico de sepsis, para la cual hay evidencias clínicas o microbiológicas que implican al catéter como fuente de infección.

Y

cualquiera de los siguientes criterios:

- Presencia de pus en el sitio de inserción del catéter, con el aislamiento de un mismo germen en dicha secreción y en el hemocultivo.
- Cultivo positivo por técnica cuantitativa (Cleri:  $> 103$  ufc/mL)<sup>(24)</sup> o semicuantitativa (Maki:  $\geq 15$  ufc) de algún segmento del catéter y aislamiento del mismo germen en al menos un hemocultivo periférico.
- Retrocultivo cuantitativo, de sangre

extraída de cada una de las ramas de un catéter, con un recuento de ufc (en al menos una de ellas), 10 o más veces mayor que el recuento de ufc de una muestra de sangre obtenida simultáneamente de una vena periférica.

- Sepsis clínica que es refractaria a los antibióticos pero que resuelve con el retiro del catéter.

- Sepsis clínica asociada a evidencias de trombosis venosa (confirmada por cualquiera de: tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear, eco-doppler, flebografía) en el sitio de inserción de un catéter central.

Se considera que dos gérmenes aislados de diferentes cultivos son idénticos cuando coinciden en género, especie y antibiograma.

## 3- SRC complicada:

El desarrollo de una SRC complicada representa la siembra de microorganismos a punto de partida del catéter, en focos endovasculares (tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa) o en focos metastásicos a distancia (abscesos, embolias sépticas pulmonares). Esto determina que la bacteriemia o funguemia se independicen de la presencia del acceso vascular, agravando el pronóstico del paciente. El desarrollo de una SRC complicada debe sospecharse en todo paciente con el antecedente de un acceso vascular, en presencia de signos clínicos de sepsis, con bacteriemia continua o frente a la persistencia de fiebre a pesar de la remoción del catéter y de un tratamiento antimicrobiano adecuado.

### 3.a- Tromboflebitis séptica:

Esta representa una de las complicaciones más graves asociadas con el uso de accesos vasculares. En ella la vena se convierte en un absceso intravascular, descargando microorganismos en la circulación, aún después de que el catéter haya sido removido. El síndrome se presenta como una bacteriemia de alto grado y persistente, asociada con signos clínicos de sepsis, pudiendo observarse además evidencias locales de obstrucción venosa (cordón venoso indurado, edema del miembro homolateral, edema en esclavina, etc.). En hasta un 50% de los casos, estos hallazgos se observan varios días después de retirado el catéter. El diagnóstico de esta complicación puede realizarse a través de técnicas no invasivas como el eco-doppler, la tomografía computada o la resonancia magnética con contraste, o bien a través de la flebografía (gold standard).

### 3.b- Endocarditis infecciosa:

El 50% de las endocarditis intrahospitalarias

tienen como antecedente la presencia de una SRC. Si bien en el 90% de las autopsias de los pacientes con accesos venosos centrales, se identifican lesiones endocárdicas no infecciosas (trombos, hemorragia endocárdica, engrosamiento valvular, vegetaciones estériles), sólo < 2% desarrollan endocarditis infecciosa. En general el sitio más afectado es el lado derecho del corazón (aurícula, ventrículo, tricúspide o pulmonar), siendo menos frecuente el compromiso izquierdo en ausencia de lesión valvular previa<sup>(25)</sup>. A diferencia de la endocarditis infecciosa extrahospitalaria donde son frecuentes los fenómenos vasculares e inmunológicos, en la endocarditis intrahospitalaria estos hallazgos generalmente están ausentes, debiéndose sospechar este evento frente a toda SRC de evolución complicada. Sólo en este caso debe realizarse un estudio ecocardiográfico, no recomendándose su uso rutinario, en todo paciente con SRC. Si bien el ecocardiograma transesofágico posee una sensibilidad mayor que el transtorácico (90% vs 60%), en pacientes con buena ventana torácica y válvula nativa sin calcificaciones, este último estudio podría ser suficiente en la evaluación inicial, reservándose el ecocardiograma transesofágico para aquellos pacientes con mala ventana, válvula protésica o calcificada, o bien frente a un ecocardiograma transtorácico dudoso o negativo en pacientes con alta sospecha clínica.

### Patogénesis

Existen 4 fuentes potenciales de acceso de gérmenes a un catéter: la piel pericatóter, el conector, la vía hematológica y la infusión de soluciones contaminadas (Figuras 1 y 2).

#### • *Interface piel-catéter:*

Durante la colocación de un catéter se produce la ruptura de la piel, como barrera natural, lo cual permite la proliferación local de gérmenes. Este evento puede verse favorecido por el mayor o menor grado de traumatismo tegumentario producido al colocar la vía. Una vez que el crecimiento bacteriano alcanza un número crítico comienza la migración desde el sitio de inserción, a lo largo del trayecto subcutáneo y por la superficie externa del catéter, hacia la punta (Figura 1).

Existen evidencias que avalan este mecanismo para los catéteres de corta duración<sup>(25)</sup> (Figura 2). Cercenado y Bjornson han demostrado que existe una fuerte correlación entre el grado de colonización de la

piel a nivel del sitio de inserción, la colonización de la superficie externa del catéter a nivel de la punta y la posibilidad de desarrollar SRC<sup>(22-26)</sup>. Factores que disminuyen la colonización de la piel (desinfectantes, antibióticos tópicos)<sup>(27-28-29-30)</sup> o que interrumpen la migración intercutánea de los gérmenes (vaina de plata, vaina de dacrón)<sup>(20-21)</sup> han demostrado reducir la incidencia de infecciones relacionadas a catéter. Por otro lado aquellos factores que favorecen la proliferación bacteriana en el sitio de inserción (apósitos plásticos transparentes, desinfectantes contaminados)<sup>(31-32-33-34)</sup> incrementan el riesgo de infecciones relacionadas a catéter.

#### • *Conector del catéter:*

La contaminación del conector es el paso inicial en la colonización de la superficie interna del catéter (lúmen)<sup>(35-36)</sup>. Los gérmenes pueden acceder al conector, durante el manipuleo de las vías, desde las manos del personal de salud (Figura 1). Desde allí migran a lo largo de la superficie interna del catéter, protegidos de las defensas del huésped, hasta alcanzar la punta.

Esta hipótesis ha sido avalada por hallazgos en modelos experimentales<sup>(37)</sup> y en estudios clínicos<sup>(35-36-38)</sup>. Más aún, diferentes trabajos han reportado una mayor incidencia de infecciones asociadas a catéteres en accesos vasculares con triple lúmen (tres conectores) comparada con catéteres de simple lúmen (un conector)<sup>(39-40-41)</sup>.

Esta vía de acceso probablemente sea de significación en los catéteres semipermanentes y permanentes<sup>(42)</sup> (Figura 2).

#### • *Siembra hematológica:*

La siembra hematológica de un catéter desde un foco a distancia ha sido sugerida por algunos autores<sup>(43-44)</sup>. Este evento podría ser más frecuente en unidades de cuidados intensivos, desde el momento que estos pacientes tienen una mayor incidencia de bacteriemias secundarias (Figura 2). Sin embargo la contribución de este mecanismo en la colonización del catéter y posterior desarrollo de SRC puede ser mínima.

Estudios con microscopía electrónica de catéteres retirados de pacientes con bacteriemias secundarias (no relacionadas al acceso vascular), no permitieron demostrar la siembra del catéter con organismos compatibles con los causantes de la bacteriemia<sup>(45)</sup>.

#### • *Contaminación de las soluciones infundidas:*

Durante las dos últimas décadas han sido reportados varios brotes epidémicos de bacteriemia relacionadas con la contaminación de las soluciones

infundidas<sup>(13-46-47-48-49)</sup> (Figura 2). A diferencia de otros casos de SRC, donde los gérmenes prevalentes son los estafilococos y las levaduras, la sepsis relacionada con contaminación de las soluciones infundidas tiene como agentes a los bacilos gram-negativos (*Enterobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *Citrobacter spp* y *Serratia spp*). En algunas situaciones como en las Unidades de Cuidados neonatales, las soluciones de alimentación parenteral pueden contaminarse con *Candida spp*, *Satphylococcus aureus* o *Malassezia furfur*<sup>(50-51)</sup>.

Si bien en brotes epidémicos la infusión de soluciones contaminadas debe considerarse como uno de los mecanismos más probables, su contribución a la endemia hospitalaria de bacteriemia primaria es baja<sup>(52)</sup>.

De los mecanismos descritos, la interfase piel-catéter y la contaminación del conector son los más importantes. Sin embargo existen discrepancias en cuanto a la frecuencia relativa de estas dos vías como fuentes de las infecciones asociadas a catéter. Mientras Maki y Cercenado afirman que la piel es la vía de acceso más frecuente seguida por el conector (60% y 20% respectivamente)<sup>(22-52)</sup>, Sitges-Serra sostiene que el conector es la clave<sup>(36)</sup>. Estas diferencias probablemente estén relacionadas con el hecho de que los estudios están realizados en poblaciones diferentes de pacientes. Mientras que los trabajos, que afirman que la principal vía de acceso es la piel, están realizados con catéteres de corta duración (media de permanencia de 7,2 a 14,8 días)<sup>(22-52)</sup>, los que ponen su atención en el conector analizan catéteres de larga duración con una media de permanencia de 23,4 a 26,5 días<sup>(35-38)</sup> (Figura 2).

En un estudio realizado en la Universidad de Texas (M. D. Anderson Cancer Center) se analizaron,

**Figura 1: Posible vías de acceso de los microorganismos, para el desarrollo de infección asociada a catéteres vasculares.**



con microscopía electrónica de transmisión y scanning cuantitativo, el grado de formación de biofilm y de colonización ultraestructural de las superficies externas e internas de catéteres venosos centrales. Mientras que en catéteres de corta permanencia (media de 15 días), ambas superficies se hallaron igualmente colonizadas<sup>(45)</sup>, en los catéteres de larga duración (media 109 días) se encontró un grado de colonización de la superficie interna al menos dos veces mayor que el de la superficie externa<sup>(42)</sup>. Esto permitiría inferir que en la medida que la permanencia de un catéter se prolonga, la colonización del conector adquiere relevancia como vía de acceso de los gérmenes, aún por encima de la piel.

La adherencia de los gérmenes a la superficie de un catéter, cualquiera sea la vía de acceso, puede verse favorecida por factores del huésped, de los gérmenes y del material del catéter (Figura 2).

Inmediatamente después de colocado un catéter se produce una reacción por parte del huésped hacia el cuerpo extraño, adhiriendo a su superficie glicoproteínas tales como fibrina, fibronectina y colágeno<sup>(53-54)</sup>. Por un lado esta capa de proteínas permite la adherencia de gérmenes, mientras por el otro los microorganismos productores de coagulasa contribuyen a su formación al depositar fibrina en la superficie del catéter. Algunos gérmenes como *Staphylococcus aureus* y *Candida spp* pueden adherirse a esta capa a través de la fibrina y la fibronectina<sup>(55-56-57)</sup>, mientras otros como estafilococos coagulasa-negativos lo hacen únicamente a través de la fibronectina<sup>(57)</sup>.

Otro mecanismo adicional consiste en la capacidad que poseen algunos microorganismos, como la *Pseudomonas aeruginosa* y los estafilococos coagulasa-negativos, de adherirse al catéter a través de la producción de un material fibroso de glicocáliz llamado "slime"<sup>(54-58-59-60-61)</sup> (Figura 2).

Las características del catéter pueden facilitar la colonización bacteriana. Materiales como el cloruro de polivinilo (PVC) han demostrado ser más trombogénicos que las siliconas y el poliuretano<sup>(62)</sup> y facilitar además la adherencia de gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida sp* en comparación con el Teflon<sup>(63-64)</sup>.

Estudios con microscopía electrónica han permitido demostrar además la preferencia de algunos gérmenes en colonizar las superficies irregulares del catéter<sup>(58-65-66)</sup>.

La interacción entre las células y las proteínas

del huésped, los gérmenes colonizantes y la superficie del catéter resulta compleja. El implante de un cuerpo extraño en el organismo altera las defensas del huésped reduciendo por un lado el tamaño del inóculo bacteriano necesario para iniciar una infección y por el otro la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares<sup>(67-68)</sup>.

Una vez que una infección asociada a un implante se ha producido, los microorganismos pueden resistir la terapia antimicrobiana a través de: 1- la adherencia a la superficie del catéter, 2- la fase de crecimiento y 3- la producción de "slime"<sup>(69-70-71)</sup>. Para los estafilococos coagulasa-negativos tanto la capacidad de adherencia<sup>(72)</sup> como la patogenicidad<sup>(73-74)</sup> parecen estar determinadas por la producción de "slime", el cual posee además la capacidad de inhibir la acción de los antimicrobianos<sup>(75)</sup>, interferir con la función fagocítica<sup>(76)</sup> e inhibir la respuesta inmune celular<sup>(77)</sup>.

De esta compleja interacción de factores resulta la posibilidad de que un acceso vascular resulte colonizado, progrese a infección y por último responda o no al tratamiento antimicrobiano con o sin la remoción del catéter.

## Diagnóstico

El cultivo directo de la punta de catéter en caldo, en ausencia de una técnica de cultivo semicuantitativa o cuantitativa, es un método inadecuado para establecer el diagnóstico y dirigir la terapéutica de una infección asociada a catéter, desde el momento que la tasa de falsos positivos oscila entre 20 y 50%<sup>(15)</sup>.

Basados en las definiciones antes enunciadas, el diagnóstico de una ILC o SRC en ausencia de signos locales inequívocos de infección (supuración y/o celulitis del trayecto subcutáneo), requiere de la realización de cultivos semicuantitativos o cuantitativos de distintos segmentos del catéter, como así también de la sangre.

En las vías periféricas la presencia de signos locales de inflamación generalmente es debido a fenómenos físico-químicos y no a infección<sup>(17)</sup>. En la actualidad más del 90% de las ILC se originan en catéteres venosos centrales<sup>(30)</sup>, con frecuencia en ausencia de signos locales de inflamación<sup>(19-78)</sup>.

Debido a la mala correlación entre signos clínicos e infección en este tipo de catéteres, se han desarrollado distintas técnicas de laboratorio con el propósito de confirmar la sospecha clínica de ILC o SRC. La interpretación de estos datos depende del método de

cultivo, el tipo y localización del catéter y la prevalencia de ILC y SRC (Tabla 2).

## Cultivos del catéter:

Si bien tanto el segmento subcutáneo como la porción distal de un catéter pueden ser indistintamente cultivadas, se prefiere enviar la punta como muestra más representativa. En los catéteres de Swan-Ganz, siempre debe cultivarse la porción distal del introductor. El cultivo en caldo de la punta de catéter, representa en la actualidad una técnica de poca utilidad debido a que posee poca especificidad y no permite diferenciar entre colonización y contaminación.

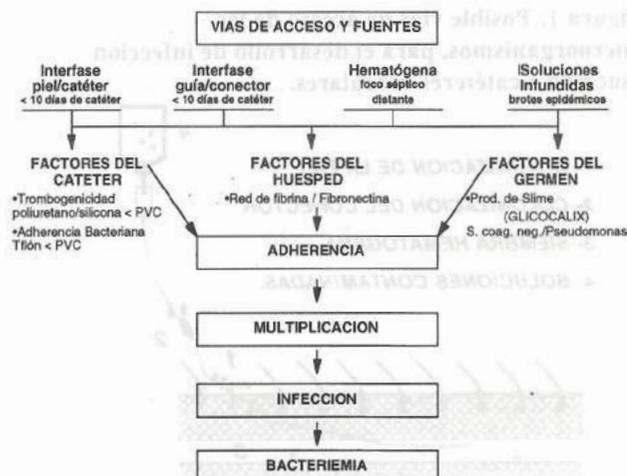
Con el propósito de incrementar la precisión diagnóstica se han desarrollado distintas técnicas (Tabla 2).

### • Cultivo de la superficie externa:

El desarrollo, por Maki y colaboradores<sup>(15)</sup>, de técnicas de cultivo semicuantitativo de catéteres permitió reemplazar el convencional cultivo en caldo, con una menor tasa de falsos positivos<sup>(79)</sup>. La simplicidad de la técnica de rodado en placa de agar garantizó su difusión siendo en la actualidad el método más utilizado. Estableciendo un valor de corte  $\geq 15$  ufc, esta técnica permite discriminar entre contaminación, colonización significativa o infección<sup>(27-78-80-81)</sup>. En la actualidad este método forma parte de la definición de ILC del CDC<sup>(23)</sup>. Existen sin embargo limitaciones para esta técnica (Tabla 2).

En primer lugar sólo permite el cultivo de la superficie externa del catéter, siendo la vía intraluminal

**Figura 2. Mecanismos patogénicos postulados para el desarrollo de infección asociada a catéteres vasculares.**



de mayor relevancia que la vía externa para catéteres semipermanentes o permanentes<sup>(35-36-38)</sup>. Varios estudios han documentado que pueden encontrarse recuentos menores a 15 ufc en presencia de SRC<sup>(35-81-82)</sup>. Por ello Collignon y colaboradores han cuestionado el valor de corte de 15 ufc, encontrando que un valor de > 5 ufc mejora la sensibilidad del cultivo para catéteres venosos centrales<sup>(81)</sup>.

Se han reportado casos en los cuales pese a demostrarse la presencia de un gran número de gérmenes por tinción de Gram en la superficie de un catéter, el cultivo semicuantitativo resultó negativo<sup>(82-83)</sup>.

Otra desventaja de esta técnica es la variabilidad del valor predictivo positivo (media 30%, rango 8,8 - 75%), dependiendo del tiempo de permanencia del catéter lo cual dificulta su interpretación clínica.

#### • Cultivo de la superficie interna:

Luego de una permanencia prolongada del catéter, con la consiguiente manipulación del conector, la vía intraluminal adquiere relevancia.

Una técnica para el cultivo de la superficie interna del catéter fue desarrollada por Cleri y colaboradores<sup>(24)</sup>. La misma consiste en la cuantificación de las colonias obtenidas luego de la realización de lavados (flush) a través del catéter. Con esta técnica alrededor del 29% de los cultivos con un recuento > 103 ufc, correspondieron a episodios de SRC (Tabla 2).

Otras técnicas de cultivo desarrolladas, consisten en el aislamiento de los microorganismos de la superficie externa e interna de la punta del catéter, mediante el uso de sonicación<sup>(42-84-85)</sup>, vortexeado<sup>(86)</sup> o centrifugación en tubo estéril y posterior cultivo

**Tabla 2: Técnicas de diagnóstico de infección asociada a catéter**

Método	V.C.	S (%)	E (%)	Comentarios
<b>Cultivo del catéter</b>				
• cualitativo <sup>(15)*</sup>	-	100	71	Requiere la remoción del catéter. Alta tasa de falsos positivos.
• semicuantitativo (punta) <sup>(15)*</sup>	≥15	100	91	Requiere la remoción del catéter. Simple. Evalúa sólo la superficie externa. Sólo indica colonización del catéter.
• cuantitativo (lavado) <sup>(84)*</sup>	>10 <sup>3</sup>	100	90	Requiere la remoción del catéter. Técnicamente laborioso.
• sonicación <sup>(42)*</sup>	≥10 <sup>2</sup>	72	92	Requiere la remoción del catéter Evalúa ambas superficies
<b>Cultivos cuantitativos de la sangre</b>				
• retrocultivo <sup>(78)*</sup>	≥ 25	100	98	No requiere el retiro del catéter.
• retrocultivo/hemocultivos	≥10:1	91	73	Facilita la identificación del catéter como fuente de infección
<b>Técnicas de diagnóstico rápido</b>				
• tinción directa del catéter	≥1bact c/20	100	97	Requiere la remoción del catéter Permite un diagnóstico rápido de ILC
<b>Cultivos superficiales</b>				
• piel <sup>(26) #</sup>	>103	68	89	No requiere la remoción del catéter
• piel/conector <sup>(22) #</sup>	≥15	96	71	Alto valor predictivo negativo

V.C.= valor de corte; S= sensibilidad; E= especificidad; ILC= infección local de catéter; SRC= sepsis relacionada a catéter.<sup>(1)</sup> Referencias

La sensibilidad y especificidad de cada técnica varía según se considere como gold standard el cultivo semicuantitativo de un segmento del catéter(#) o la existencia de SRC(\*)

Los valores predictivos de cada uno de los métodos dependen de la prevalencia de ILC.

cuantitativo del fluido. Estas técnicas llevan a la recuperación de un gran número de unidades formadoras de colonias, lo que permite alcanzar una alta sensibilidad<sup>(42-87-88)</sup>, analizando al mismo tiempo, en un solo procedimiento, tanto la superficie externa como interna del catéter.

La limitación fundamental de estas técnicas es que necesitan del retiro del catéter, lo que sumado al escaso valor predictivo positivo determina la remoción innecesaria de un importante número de accesos vasculares. En un estudio conducido en el M. D. Anderson Cancer Center de EEUU, de 91 catéteres venosos centrales retirados por sospecha de infección asociada al acceso vascular, solamente 8 (8,8%) presentaron SRC y sólo 17 (18,7%) estaban colonizados<sup>(88)</sup>. Aún en centros con mayor prevalencia de infección asociada a catéteres (38,1%), sólo el 44% de los catéteres removidos por sospecha de infección (en presencia de signos clínicos) están infectados (considerando  $\geq 15$  ufc por técnica de Maki)<sup>(22)</sup>.

#### • Cultivos de la sangre:

La utilidad del cultivo de sangre a través del catéter (retrocultivo), para el diagnóstico de infección asociada a acceso vascular, ha sido evaluada en un

estudio realizado por Moyer y colaboradores<sup>(78)</sup>. En él se compararon el cultivo semicuantitativo de la punta (técnica de Maki), el retrocultivo simple (cualitativo) y el retrocultivo cuantitativo, en relación con un hemocultivo cualitativo obtenido simultáneamente de sangre periférica. Mientras el cultivo cualitativo se realizó sembrando alícuotas de 5 a 7 ml de sangre en frascos de hemocultivo con caldo de tripticasa-soja, el retrocultivo cuantitativo se procesó mezclando 1 ml de sangre con 10 ml de tripticasa-soja agar (TSA), dando lugar a una placa de agar sangre.

Utilizando un valor de corte  $\geq 15$  ufc para la técnica de Maki y  $\geq 25$  ufc para el retrocultivo cuantitativo, todos los métodos evaluados identificaron correctamente los episodios de SRC (4 episodios). Sin embargo de 63 episodios no bacteriémicos, el cultivo semicuantitativo fue positivo en 15 casos, el retrocultivo simple en 5 casos y el retrocultivo cuantitativo en sólo uno. Por este motivo la presencia de un retrocultivo cuantitativo  $\geq 25$  ufc, aún en ausencia de hemocultivos positivos, debería ser considerado como evidencia de infección asociada a acceso vascular, más aún en pacientes inmunocomprometidos, pudiendo en estos casos ser necesario el tratamiento local del catéter.

Una manera de determinar, en presencia de hemocultivos positivos, si el catéter es la fuente de la bacteriemia, consiste en la realización de cultivos cuantitativos simultáneos de sangre periférica y de la obtenida a través del catéter. Una relación  $\geq 10:1$  ufc en el retrocultivo vs. la sangre periférica, es indicativo de SRC<sup>(89-90-91)</sup> (Tabla 2).

Algunos estudios mostraron discrepancias entre el cultivo cuantitativo diferencial de sangre (retrocultivos+hemocultivos periféricos) y el cultivo semicuantitativo de la punta<sup>(90-92-93)</sup>. Estas diferencias pudieron ser debidas a que el retrocultivo recupera gérmenes principalmente de la superficie interna del catéter mientras que el cultivo por técnica de Maki hace lo propio con la superficie externa.

Por lo expuesto anteriormente, el empleo de retrocultivos para el diagnóstico de infección asociada a catéter no debería ser una técnica rutinaria, a menos de que se realice en forma cuantitativa y se desee preservar el acceso vascular colocado<sup>(4-78)</sup>.

En nuestro hospital la técnica recomendada para la realización de retrocultivos se detalla en la figura 3.

#### • Técnicas de diagnóstico rápido:

Debido a que estos métodos demandan tiempo para conocer los resultados, otras técnicas han sido propuestas para el diagnóstico rápido de infección

**Tabla 3: Microbiología de las infecciones asociadas a catéteres** (5,15,22,39,82)

Microorganismos	Frecuencia relativa	
	ILC	SRC
<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos	57%	29%
<i>Staphylococcus aureus</i>	9%	26%
<i>Enterococcus spp.</i>	8%	8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2%	2%
<i>Candida spp.</i>	5%	18%
<i>Klebsiella spp./</i> <i>Enterobacter spp./</i> <i>Serratia spp.</i>	7%	14%
<i>Acinetobacter spp.</i>	3%	1%
<i>Corynebacterium spp./</i> <i>Micrococcus spp.</i>	4%	1%
Otros	5%	1%
TOTAL	100%	100%

ILC= infección local de catéter; SRC=sepsis relacionada a catéteres ( ) Referencias

asociada a catéter. Ellas consisten en la tinción directa de la superficie del catéter con coloración de Gram o con naranja de acridina. En un estudio conducido en el Hospital General de Massachusetts, se analizaron 330 catéteres, 41 de ellos con un recuento  $\geq 15$  ufc por técnica de Maki. Utilizando este valor como "gold estándar", la identificación de 1 o más microorganismos por cada 20 campos de gran aumento (x1000), mediante la tinción de la punta del catéter con coloración de Gram, mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,9%, con un valor predictivo positivo y negativo de 83,9% y 100% respectivamente<sup>(82)</sup>.

Similares resultados fueron obtenidos por Zufferey y colaboradores usando naranja de acridina<sup>(94)</sup>. Sin embargo el valor predictivo de estas técnicas varía según se considere colonización, ILC o SRC<sup>(83-95)</sup>.

Maki y colaboradores han reportado un elevado riesgo relativo (RR 22,1) para infección asociada a catéter cuando la piel, en el sitio de inserción, se hallaba colonizada<sup>(25)</sup>. Otro estudio conducido con catéteres arteriales, demostró una especificidad del 100% cuando se comparó el cultivo de la piel con el cultivo de la punta del catéter<sup>(96)</sup>. Basados en estos datos y teniendo en cuenta que en muchas situaciones el médico desea conocer frente a un episodio febril si éste está relacionado o no con el catéter, evitando así retiros innecesarios, se han desarrollado técnicas de diagnóstico con el catéter in situ. En un estudio reciente sobre 139 catéteres, de los cuales 53 (38,1%) estaban infectados ( $\geq 15$  ufc), Cercenado y colaboradores lograron demostrar que el análisis combinado de cultivos semicuantitativos "superficiales" como lo son la piel pericatóter y el conector, alcanzaron un valor predictivo positivo y negativo del 66,2% y del 96,7% respectivamente<sup>(22)</sup> (Tabla 2).

### Microbiología

Varios estudios han demostrado que los tres tipos de microorganismos más comunmente involucrados en las infecciones asociadas a catéter son los estafilococos coagulasa-negativos, el *Staphylococcus aureus* y la *Candida spp*<sup>(5-78-81-92)</sup> (Tabla 3). Teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones asociadas a catéter se inician a partir de la piel del paciente, como de las manos de los operadores del catéter, los gérmenes aislados con mayor frecuencia pertenecen al género *Staphylococcus*<sup>(78-85-97-98)</sup>. Si bien los estafilococos coagulasa-negativos son los gérmenes recuperados con

mayor frecuencia del catéter, es el *Staphylococcus aureus* el que produce más SRC, asociadas el 22% de ellas a complicaciones como trombosis vascular, endocarditis y siembras metastásicas (ej.:osteomielitis)<sup>(99)</sup>.

Con menor frecuencia otros microorganismos que constituyen flora normal de la piel como el *Corynebacterium spp*, principalmente la especie JK, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp* y *Micrococcus spp*, pueden colonizar los catéteres pudiendo producir ILC o SRC (Tabla 3).

Se piensa que la *Candida spp* en cambio, en la

**Figura 3: Técnica sugerida para la realización de cultivos de catéteres de corta permanencia o catéteres semipermanentes y permanentes.**

**Técnica para el cultivo de catéteres de corta permanencia o catéteres de larga permanencia removidos (técnica de Maki):**

1. Obtener dos muestra de hemocultivos periféricos (cualitativas).
2. previa colocación de guantes, desinfectar el sitio de inserción
3. liberar los puntos que sujetan el catéter y retirarlo lentamente hasta que quede expuesto el extremo distal
4. cortar con técnica aséptica los 5 cm. distales del catéter colocando la muestra en un tubo estéril para su traslado a bacteriología o bien conservar en heladera, si el material no puede ser procesado de inmediato (ej. fin de semana)



**Técnica para el cultivo "in situ" de catéteres semipermanentes o permanentes:**

1. obtener una muestra de hemocultivo periférico (cualitativo), colocando 8 ml. de sangre en frasco A
2. obtener una muestra para cultivo cuantitativo de sangre periférica, colocando 3 ml de sangre en tubo B
3. obtener a través de cada rama del catéter, 3 ml de sangre para realización de retrocultivos cuantitativos (tubo C), utilizando para cada rama un tubo diferente
4. rotular cada tubo en forma adecuada, identificando los retrocultivos de cada rama y el cultivo cuantitativo periférico



mitad de los casos, puede acceder al catéter por vía hematogena desde el tubo digestivo, adheriéndose a la fibrina y fibronectina de su superficie<sup>(5-26)</sup>. Un mecanismo similar ha sido propuesto para los gérmenes de origen entérico como *Enterococcus* spp, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*<sup>(100)</sup>.

Bacilos Gram negativos adquiridos en el hospital como *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp o *Xanthomonas maltophilia*, pueden colonizar los accesos vasculares y ser causa de SRC<sup>(101-102)</sup>. Si bien estos microorganismos pueden acceder al catéter a través de cualquiera de las vías previamente establecidas, la aparición de brotes relacionados con estos gérmenes debe alertar al médico sobre la posibilidad de contaminación de transductores arteriales, soluciones infundidas o desinfectantes locales.

### Factores de riesgo

Los diferentes factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección asociada a catéter han sido en general imputados a partir de estudios no ajustados para potenciales factores confundidores. Esto determina que el impacto de algunos de ellos pueda verse influenciado por la presencia de otros, pudiendo reducirse el número de factores cuando se realizan estudios con modelos multivariantes.

Una simple y didáctica clasificación es la que clasifica a los factores en aquellos relacionados con el huésped, los relacionados con el catéter y los relacionados con la maniobra (Tabla 4).

• *Factores relacionados con el huésped, entre ellos se destacan:*

- *Edad:* La edad ha sido implicada como factor de riesgo en pacientes mayores de 60 años o en niños menores de 1 año. Si bien su asociación como factor de riesgo de infección asociada a catéter podría deberse en parte a la mayor prevalencia de condiciones comórbidas en estos grupos etarios, su relación se mantiene como variable independiente, aún en los análisis de multivarianza<sup>(103)</sup>.

- *Severidad de la enfermedad de base:* La estratificación del nivel de gravedad de la enfermedad de base permite identificar una asociación con el riesgo de infección asociada a catéter en la medida que aquella se incrementa<sup>(103)</sup>.

- *Alteración de las barreras naturales:* El compromiso de la barrera cutánea como el observado en algunas enfermedades (dermatitis, psoriasis,

**Tabla 4: Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección asociada a catéter**

- 
- Factores relacionados con el huésped:
    - Edad
      - Menor 1 año/Mayor 60 años
    - Severidad de la enfermedad de base
      - Rapidamente fatal/Ultimamente fatal
      - > No fatal
    - Alteración de las barreras naturales
      - Dermatitis/Psoriasis/Quemados
    - Deterioro del estado inmunológico
      - SIDA/Neutropenia
    - Presencia de focos infecciosos a distancia
  - Factores relacionados con el catéter:
    - Material
      - Trombogénesis: PVC > siliconas > poliuretano
      - Adherencia bacteriana: PVC > Teflon
    - Número de lúmenes
      - Multilúmen > Lúmen
  - Factores relacionados con el procedimiento:
    - Sitio de inserción
      - Catéter venoso central > Catéter arterial > Catéter periférico Femoral > Yugular > Subclavia
    - Tiempo de permanencia
    - Modo de inserción
      - Canalización > Punción
    - Momento de la colocación
      - Emergencia > Electiva
    - Experiencia del operador
    - Número de manipulaciones del sistema
    - Tipo de curaciones
      - Apósito transparente plástico ≥ Gasa seca
    - Violación de las técnicas de asepsia
- 

PVC= cloruro de polivinilo

quemados, etc.), determina por un lado una mayor proliferación de la flora propia de la piel y por el otro brinda una solución de continuidad facilitando el ingreso de los microorganismos a través de la interfase piel-catéter.

- *Deterioro del estado inmunológico:* Todo compromiso inmunológico (SIDA, neutropenia), favorece el riesgo de infección asociada a catéter, en parte por la dificultad que el paciente presenta para controlar inóculos bacterianos pequeños, como así también por la mayor tasa de colonización cutánea

(bacteriana y/o micótica) que estos pacientes poseen.

- *Presencia de focos infecciosos a distancia:* En determinadas situaciones la presencia de un foco infeccioso a distancia, potencialmente bacteriémico, puede favorecer la colonización hematogena del catéter.

• **Factores relacionados con el catéter:** Entre los factores relacionados con el catéter se encuentran:

- *Material:* El tipo de material puede ser un factor importante en promover la trombogénesis y/o la adherencia bacteriana. Linder y colaboradores<sup>(62)</sup> han demostrado que los catéteres flexibles de poliuretano o siliconas son menos trombogénicos que los de PVC. Por otro lado, otros autores han detectado una mayor adherencia bacteriana en los catéteres de PVC que en los de Teflon<sup>(63)</sup>.

- *Número de lúmenes:* Distintos estudios sugieren que el número de lúmenes podría ser un factor de riesgo, al representar un mayor número de conectores, permitiendo por otro lado una mayor posibilidad de manipuleo del acceso vascular<sup>(39-41-104)</sup> (Tabla 1). Sin embargo, otros autores, no han podido detectar diferencias en cuanto al riesgo de infección en relación al número de lúmenes<sup>(6-105)</sup>.

• **Factores relacionados con el procedimiento:**

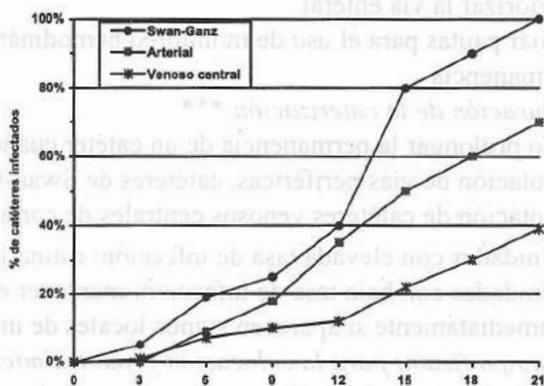
- *Sitio de inserción:* Existe consenso en relación a que un catéter venoso central presenta mayor riesgo de infección que uno arterial o uno periférico (3,3%/día, 1,9%/día y 1,3%/día, respectivamente)<sup>(5)</sup> (Tabla 1).

Si bien algunos investigadores indican además que la inserción de un catéter en la zona femoral presenta una mayor tasa de infección con respecto a la zona yugular o la subclavia<sup>(106)</sup>, otros autores no han detectado esta diferencia<sup>(107)</sup>. Probablemente un cuidado adecuado de la zona de inserción, disminuya el riesgo que significa colocar un acceso vascular en un sitio de mayor humedad (femoral o yugular)<sup>(4)</sup>.

- *Tiempo de permanencia:* Este factor ha demostrado ser uno de los más importantes en el desarrollo de infección asociada a catéter<sup>(46)</sup>. Hampton y Sherertz<sup>(5)</sup>, a través de la revisión de 26 estudios prospectivos, han determinado la tasa de infección por día, para cada uno de los diferentes tipos de accesos vasculares. Desde el momento en que este riesgo es acumulativo, ningún catéter debería ser dejado en su sitio más allá del tiempo estrictamente necesario (Figura 4).

- *Modo de inserción:* La colocación de catéteres por canalización debería ser suprimida debido a la alta incidencia de infección que este procedimiento posee (78%)<sup>(108)</sup>.

**Figura 4: Análisis de sobrevida actuarial, comparando el riesgo acumulativo de infección asociada a catéter, para tres tipos diferentes de accesos vasculares** <sup>(5-6-115)</sup>



- *Momento de la colocación:* La colocación de un catéter durante un procedimiento de emergencia incrementa el riesgo de infección asociada, cuando se lo compara con la colocación electiva del acceso vascular.

- *Experiencia del operador:* La experiencia del operador es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección asociada a catéter, existiendo una mayor frecuencia de intentos fallidos y violaciones del protocolo de asepsia, entre operadores inexpertos<sup>(109)</sup>.

- *Número de manipulaciones del sistema:* Las manipulaciones frecuentes del sistema permiten la colonización del conector facilitando el ingreso de microorganismos por vía intraluminal<sup>(5-110)</sup>.

- *Tipo de curaciones:* Existen básicamente dos tipos de curaciones utilizadas para el mantenimiento de un acceso vascular, el sistema con gaza seca y el sistema con apósito transparente plástico. Mientras el primero consiste en la colocación de una gaza seca sostenida con cinta adhesiva que puede ser mantenida entre 48h y 72h, el segundo se basa en cubrir el sitio de inserción del catéter con un apósito transparente, el cual facilita la inspección directa del acceso vascular. Conly y colaboradores<sup>(31)</sup> han demostrado que esta última modalidad determina un aumento local de la temperatura y humedad, con un significativo incremento del número de microorganismos a nivel del sitio de inserción del catéter, aumentando por lo tanto el riesgo de ILC y de SRC. Este hallazgo, ha sido sustentado por otros autores<sup>(32-111-112)</sup>.

- *Violaciones de las técnicas de asepsia:* Distintos

**Tabla 5.: Medidas preventivas para reducir el riesgo de infección asociada a catéter**

- 
- *Criterios para la indicación de colocación de accesos vasculares:*
    - Priorizar la vía enteral
    - Fijar pautas para el uso de monitoreo hemodinámico, accesos vasculares centrales de corta y larga permanencia
  - *Duración de la caterización:\*\*\**
    - No prolongar la permanencia de un catéter cuando este no sea estrictamente necesario
    - Rotación de vías periféricas, catéteres de Swan-Ganz y catéteres arteriales cada 72 h
    - Rotación de catéteres venosos centrales de corta permanencia:
      - Unidades con elevada tasa de infección: rutinariamente cada 7 días
      - Unidades con baja tasa de infección: mantener el catéter mientras el paciente lo necesite, retirándolo inmediatamente si aparecen signos locales de inflamación o sospecha de sepsis relacionada a catéter
  - *Equipo (team) para la colocación y mantenimiento de accesos vasculares:\*\**
    - Debería restringirse sólo para accesos vasculares centrales
    - Especialmente indicado para el manejo de pacientes con nutrición parenteral total, inmunocomprometidos o en centros con alta tasa de infección asociada a catéteres
  - *Técnica de colocación y mantenimiento:\*\*\**
    - Lavado adecuado de manos con jabón o solución antiséptica
    - Adecuada elección del sitio de inserción
      - Tiempo estimado de permanencia:  $\leq 48$  h= vía yugular;  $> 48$  h= vía subclavia
    - Antisepsia adecuada del sitio de inserción
    - Limpieza local con antisépticos (clorhexidina>iodo-povidona/alcohol) En todos los casos dejar actuar el antiséptico por lo menos 1 minuto
      - Uso de guantes para la colocación de vías periféricas, y el accesorio de camisolín, barbijo, gafas y amplio campo quirúrgico para las vías centrales
    - Curación de los accesos vasculares:
      - Utilizar gaza seca, limpia y estéril, fijándola con tela adhesiva (no oclusivo)
      - Renovación de las curaciones: vía central= c/48 h; vía periférica= c/72 h; o bien cuando las mismas, aparezcan sucias o mojadas
      - Cada vez que se administre una medicación, se debe proceder al lavado de manos, desinfectando luego el botón de látex con alcohol al 70%
      - Recambio de tubuladuras, llaves de tres vías y demás accesorios cada 72h, o cada 24 h si son utilizadas para la administración de hemoderivados o alimentación parenteral
      - Adecuada esterilización de los accesorios empleados en el monitoreo hemodinámico
      - Minimizar el número de manipulaciones del sistema
      - las mediciones en los catéteres utilizados para monitoreo
      - Utilizar sistemas cerrados de medición de volumen minuto cardíaco
      - Priorizar el uso de drogas endovenosas con vida media prolongada o las estrategias terapéuticas con monodosis (ej. aminoglucósidos)
  - *Características del catéter:\**
    - Utilización de vainas de dacron o plata en catéteres de corta permanencia
    - Utilización de catéteres impregnados con antibióticos o antisépticos
    - Utilización de catéteres impregnados con heparina
- 

\*\*\* Medidas de alto impacto; \*\* medidas de moderado impacto; \* medidas de bajo impacto.

estudios han demostrado que la falta de adherencia a un protocolo de procedimiento para la colocación y

mantenimiento de un acceso vascular es un importante

factor de riesgo para el desarrollo de infección asociada a catéteres<sup>(113-114)</sup>.

### Medidas de prevención

Distintas estrategias pueden ser implementadas con el propósito de reducir el riesgo de infección asociada a catéteres. Si bien la mayoría de ellas ha demostrado ser efectiva, la eficacia debería ser evaluada a partir del concepto del costo-beneficio (tabla 5).

-*Criterios para la indicación de colocación de accesos vasculares:* La mejor manera de prevenir una infección asociada a accesos vasculares es evitar su colocación, estableciendo criterios claros para la indicación de terapia o monitero intravenoso<sup>(109-114)</sup>. La restricción del uso de esta ruta en favor de otras vías, como alternativas terapéuticas, debería constituir un pensamiento permanente en la actividad asistencial. El desarrollo de nuevas drogas con alto nivel de biodisponibilidad oral o con posibilidad de administración intramuscular, como así también los beneficios de la hidratación y/o alimentación por vía enteral, son recursos que deben ser aprovechados.

-*Duración de la cateterización:* Probablemente uno de los factores con mayor impacto en la prevención de la infección asociada a catéteres es no prolongar el uso de accesos vasculares, más allá de lo necesario. Cuando se contemple la necesidad de utilizar un acceso vascular por tiempo prolongado, se deberán respetar las pautas de recambio periódico de los mismos, como así también la selección de un tipo de catéter en particular. Actualmente se recomienda el recambio de las vías periféricas cada 72 h. Si bien dos trabajos con más de 3000 catéteres periféricos no detectaron un incremento en la incidencia de SRC, más allá de este período, la posibilidad de desarrollo de flebitis química se incrementa con el tiempo de permanencia del acceso vascular, inutilizando la vena para un uso posterior<sup>(17-32)</sup>. Está bien establecido que tanto los catéteres de Swan-Ganz (arteria pulmonar), como los catéteres arteriales, deben ser removidos como máximo cada 3 o 4 días<sup>(106-115-116)</sup>. No ocurre lo mismo con los accesos venosos centrales, para los cuáles la frecuencia de rotación continúa siendo un punto de controversia<sup>(19-117)</sup>. Si bien existen numerosos trabajos que demuestran un incremento en el riesgo de infección tiempo-dependiente<sup>(25-118)</sup>, otros estudios no han podido reproducir estos hallazgos<sup>(117-119)</sup>. Una recomendación razonable parece ser que cuando la incidencia de infección asociada a catéter venoso central es baja, éstos

podrían permanecer colocados hasta su retiro o hasta la aparición de signos clínicos de infección<sup>(14)</sup>. Por otro lado, en aquellos centros o áreas del hospital, con alta incidencia de infección asociada a catéteres, debería implementarse la rotación sistemática de estos accesos cada 7 días<sup>(14)</sup>. Si bien esta estrategia permite preservar los accesos vasculares, incrementa el riesgo de accidentes relacionados con el procedimiento<sup>(113-114)</sup>. Una alternativa utilizada es el recambio por cuerda de piano, empleando para la colocación del nuevo catéter, el mismo sitio de punción del acceso vascular a remover<sup>(120-121)</sup>. Algunos aspectos deben ser tenidos en cuenta, antes de aplicar esta técnica. En primer lugar la tasa de infección relacionada a catéter de la unidad donde se utilice esta estrategia, debe ser baja. Esto permite presuponer que existe globalmente un apropiado manejo de los accesos vasculares, lo cual se acompaña en general de sitios de entrada adecuadamente preservados y de bajas prevalencias de colonización significativa ( $\geq 5$  ufc) entre los catéteres removidos. Otro aspecto importante, es el estricto cumplimiento de una técnica aséptica, la cual demanda el recambio de los guantes al finalizar la colocación de la cuerda de piano, y antes de manipular el nuevo catéter<sup>(115)</sup>. Si bien algunos trabajos no controlados se detectaron reducciones en la tasa de infección<sup>(122-123)</sup>, otros no hallaron diferencias o incluso un incremento en el riesgo de infección con esta técnica<sup>(100-117-119-124)</sup>. En general este tipo de técnica debería reservarse sólo para pacientes con dificultades para conseguir nuevos accesos vasculares (obesidad mórbida) o en aquellos con elevado riesgo de punción (coagulopatías), siempre y cuando el estado de la piel en el sitio de inserción se mantenga en buenas condiciones y no existan evidencias clínicas de que el catéter removido sea responsable de una bacteriemia o candidemia criptogénica<sup>(115)</sup>. Más aún el catéter retirado debe ser enviado rutinariamente a cultivo, teniendo en cuenta que un cultivo positivo de la punta del mismo ( $\geq 15$  ufc), debería ser motivo suficiente para decidir el retiro del catéter colocado por cuerda de piano, buscando un nuevo sitio de acceso.

- *Equipo (team) para la colocación y mantenimiento de accesos vasculares:* Otros factores relacionados con el riesgo de infección asociada a catéter son la falta de experiencia del operador y la falta de adherencia a un protocolo de colocación y mantenimiento de accesos vasculares. Distintos centros han logrado reducir la incidencia de infección asociada a catéter entre 5 y 8 veces, en pacientes con nutrición

parenteral total, conformando equipos para la colocación y mantenimiento de accesos vasculares<sup>(109-125-126)</sup>. El principal impacto de esta estrategia se observa en instituciones que manejan principalmente pacientes inmunocomprometidos o con alta incidencia de infección asociada a catéter<sup>(88)</sup>.

*-Técnica de colocación y mantenimiento:* La normatización de las técnicas de colocación de accesos vasculares permite corregir errores habituales al unificar criterios y facilita la evaluación posterior del impacto de una medida en particular.

El sitio de colocación del catéter debe seleccionarse de acuerdo a la disponibilidad de estos, tratanto de extremar los cuidados cuando el sitio elegido es la región femoral. En pacientes con enfermedades cutáneas es recomendable que el catéter ingrese por piel sana y que esta condición se extienda un amplio margen alrededor del acceso vascular. Si bien los accesos colocados por vía yugular se acompañan de una baja tasa de complicaciones durante la colocación (neumotórax), presentan una mayor tasa de infecciones asociadas, cuando se los comparan con los colocados por vía subclavia. Teniendo en cuenta esto, cuando se decide la colocación de un acceso vascular central (catéter de Swan-Ganz, catéter venoso central) por un tiempo  $\geq 48$  h, debería seleccionarse como sitio de acceso la región yugular, mientras que cuando el tiempo de permanencia estimado es mayor o el paciente se encuentra en asistencia respiratoria mecánica debería preferirse la vía subclavia, extremando los cuidados para evitar la aparición de neumotórax<sup>(14)</sup>.

Otro paso importante consiste en la preparación de la piel antes de la inserción del catéter y luego con cada curación. Con el propósito de disminuir el desarrollo bacteriano se han utilizado distintos antisépticos<sup>(9)</sup>. Un estudio reciente mostró que el uso de clorhexidina al 2% disminuyó casi 4 veces la incidencia de infección asociada a catéter, en relación con el uso de alcohol al 70% y de iodo-povidona al 10% (odds ratio= 0,16, p=0.04)<sup>(30)</sup>. Existen reportes de brotes intrahospitalarios de infecciones asociadas a *Pseudomonas spp*, contaminando las soluciones de iodo-povidona<sup>(127)</sup>. En todo caso, se debe dejar actuar al antiséptico elegido al menos 1 minuto, antes de iniciar la colocación del catéter.

Si bien algunos trabajos muestran que el uso tópico de antimicrobianos (polimixina, neomicina, bacitracina) resulta efectivo para prevenir la infección asociada catéter, su aplicación incrementa el riesgo de

infección por *Candida spp*<sup>(27-29)</sup>.

Schwartz y colaboradores han comparado la utilización de una combinación de heparina y vancomicina vs. heparina sola para el mantenimiento de catéteres semipermanentes tunelizados<sup>(128)</sup>. El lavado diario con la solución antibiótica redujo la frecuencia de SRC, atribuida a colonización intraluminal por bacterias gram-positivas sensibles a vancomicina. Se desconoce si esta estrategia tuvo impacto en la tasa global de infección asociada a catéter.

Mientras que para la colocación de una vía periférica se recomienda sólo el uso de guantes, para la colocación de una vía central se insiste además en el uso de camisolín, barbijo, gafas y campo quirúrgico amplio<sup>(129-130)</sup>. Si bien estas últimas recomendaciones no han sido debidamente validadas, su aplicación se encuentra actualmente enmarcada dentro del contexto de las precauciones universales<sup>(131)</sup>.

Si bien el CDC recomienda cambiar las tubuladuras, llaves de tres vías y demás accesorios cada 48 h, diferentes estudios han demostrado que este plazo se puede extender hasta 72 h<sup>(12-132-133-134)</sup>. El recambio debe ser realizado cada 24 h, sólo en el caso de infusión de hemoderivados o de alimentación parenteral (bolsa de alimentación o lípidos)<sup>(14)</sup>. Numerosos reportes ponen de manifiesto, la importancia de una adecuada esterilización (óxido de etileno) de los accesorios reutilizables empleados para el monitoreo hemodinámico<sup>(135-136-137)</sup>.

Mientras que las curaciones de vías periféricas pueden ser renovadas cada 72 h, para los accesos venosos centrales se prefiere el recambio cada 48 h<sup>(138)</sup>. Con respecto al tipo de curación, en pacientes críticos se recomienda el uso de gaza seca, pudiendo reservarse el uso de apósitos transparentes para pacientes ambulatorios con catéteres semipermanentes.

Si bien el uso de filtros in-line, ha reducido la tasa de flebitis, no ha demostrado ser de utilidad en disminuir la incidencia de infección asociada a catéter<sup>(139-140)</sup>.

Un punto fundamental en el mantenimiento de un acceso vascular es reducir al mínimo posible el número de manipulaciones del sistema. Para ello deben pautarse las estrategias de mediciones en los catéteres utilizados para monitoreo<sup>(115)</sup>, como así también priorizar dentro de lo posible el uso de drogas endovenosas con vida media prolongada o las estrategias terapéuticas con monodosis (ej.: aminoglucósidos).

El número de conexiones de un sistema debería

reducirse al mínimo, debiendo estar éstas adecuadamente ensambladas, evitando en todo momento que la solución infundida quede expuesta al medio ambiente, como así también que las tubuladuras conectadas a las llaves de tres vías, alternen con tapones (reducción del manipuleo)<sup>(136)</sup>. Lo aconsejable sería que el sistema sea armado con cada reemplazo (cada 72 h), debiendo ser descartado totalmente cumplido este plazo.

*-Características del catéter:* El descubrimiento de algunos mecanismos patogénicos ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias para la prevención de la infección relacionada a catéter. Varios estudios han demostrado que la utilización de las vainas (cuff) de dacron o impregnadas en plata, colocadas a nivel del sitio de inserción de un acceso venoso central, permiten reducir la tasa de infecciones<sup>(20-21)</sup>. Mientras este tipo de técnica ha resultado efectiva en pacientes críticos con accesos vasculares de corta permanencia (media= 5,6 a 9,1 días)<sup>(20-21)</sup>, su utilización no ha reportado beneficios en pacientes con catéteres semipermanentes (media= 20 días)<sup>(141)</sup> o de larga permanencia<sup>(142)</sup>.

Distintos investigadores han evaluado la utilidad del empleo de catéteres impregnados con antibióticos o antisépticos<sup>(143-144)</sup>. En un estudio controlado, prospectivo y randomizado, Kamal y colaboradores demostraron el efecto protector del uso de un surfactante catiónico (cloruro de tridodecilmetilamonio) capaz de fijar un antibiótico aniónico (cefazolina) a la superficie de catéteres venosos centrales y arteriales<sup>(143)</sup>. Mientras la tasa de infecciones en el grupo control fue del 14%, sólo el 2% de los catéteres unidos a antibióticos resultaron infectados. Por otro lado, Maki y colaboradores hallaron que el uso de catéteres venosos centrales unidos a clorhexidina, sulfadiazina y plata, reduce dos veces la tasa de colonización y al menos cuatro veces la tasa de SRC (4,7% vs 1%,  $p=0.02$ )<sup>(144)</sup>. Un aspecto no evaluado con este tipo de estrategias, es el incremento del riesgo de infección por hongos.

Con el propósito de reducir el riesgo de trombosis, ha sido evaluada recientemente la utilidad del uso de catéteres impregnados con heparina<sup>(145)</sup>. Estos estudios demostraron además una reducción en la tasa de SRC, en el grupo de pacientes con este tipo de accesos vasculares con respecto al grupo control (3,6 vs. 6,7 por 1000 días-catéter, respectivamente)<sup>(146)</sup>. Este hallazgo puede explicarse por un lado, a que el material utilizado para fijar la heparina, el cloruro de benzalconio, presenta actividad antimicrobiana

intrínseca, o bien deberse al hecho de que la menor frecuencia de trombosis dificulte la adherencia bacteriana.

## Tratamiento

La elección de una estrategia terapéutica en el manejo de una infección asociada a catéter depende en general de 4 variables: 1) extensión de la infección (local: sitio de inserción/túnel vs. sistémica: SRC/SRC complicada), 2) tipo de catéter involucrado (catéter venoso central no tunelizados/catéter semipermanentes o permanentes), 3) tipo de microorganismo causante de la infección y 4) condición clínica del paciente. La selección de un antimicrobiano determinado, la duración del tratamiento y la decisión de reemover o no el acceso vascular, deben ser cuidadosamente ponderados en función de estas cuatro variables<sup>(16)</sup> (tabla 6).

La aparición de fiebre en un paciente con un acceso vascular, sin otro foco evidente, nos obliga a descartar al catéter como causa de la misma. Si bien en el postoperatorio inmediato (< 72h), la presencia de fiebre rara vez es manifestación de un proceso infeccioso, luego de este período es necesario realizar además de un minucioso examen físico, los cultivos dirigidos a identificar un posible foco séptico<sup>(115)</sup>. En este caso deberá ponderarse la relación costo-beneficio de mantener el acceso vascular. La presencia de fiebre aislada en ausencia de otros signos de sepsis, no obliga al retiro inmediato del catéter, pudiendo esperarse el resultado de los cultivos para decidir la conducta<sup>(115)</sup>. En este caso deberán realizarse retrocultivos y cultivos cuantitativos de sangre periférica. Si por el contrario, el paciente presenta evidencias clínicas de sepsis, supuración en el sitio de entrada, evidencias de infección del túnel o hemocultivos positivos, deberá considerarse el retiro del catéter. La decisión final dependerá del estado clínico del paciente, el tipo de catéter colocado y el patógeno involucrado (tabla 6). En presencia de shock séptico, sin otro foco evidente, todo tipo de acceso vascular debe ser inmediatamente removido. Del mismo modo el retiro de un acceso venoso central de corta permanencia o un catéter de Swan-Ganz, debe ser firmemente considerado si el paciente presenta signos locales de infección, SRC o solamente fiebre en presencia de un catéter que ha excedido su tiempo recomendado de permanencia (7 y 3 días, respectivamente). Por el contrario se debe intentar preservar los catéteres de larga permanencia,

debiendo retirarse los mismos sólo cuando existan evidencias clínicas de infección del túnel, celulitis del bolsillo, SRC complicada o bien cuando los patógenos aislados sean de difícil erradicación sólo con tratamiento médico (*Candida spp*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium jeikeium*, *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*) (tabla 6).

### Infección local

Mientras los casos de infección del sitio de entrada relacionados a catéteres semipermanentes (tunelizados) pueden ser tratados sólo con el cuidado local del catéter<sup>(101)</sup>, los catéteres de corta permanencia (no tunelizados) deben ser removidos frente a la evidencia de inflamación y/o supuración local<sup>(16)</sup>. La ausencia de trayecto subcutáneo, en estos últimos, permite el rápido acceso de los microorganismos, desde el sitio de entrada hasta el torrente circulatorio, exponiendo al paciente al desarrollo de SRC y en algunos casos de complicaciones aún más graves (tromboflebitis séptica, endocarditis, siembras metastásicas).

La infección del túnel representa una complicación severa y obliga en general a retirar el catéter y a realizar un curso de antibióticos sistémicos<sup>(101)</sup>. Cuando los microorganismos

involucrados son *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*, el procedimiento debe ser completado con la escisión quirúrgica del trayecto subcutáneo para garantizar el éxito terapéutico<sup>(147)</sup>.

Un hecho observado con relativa frecuencia es el resultado positivo de un cultivo del catéter (semicuantitativo o cuantitativo) en ausencia de hemocultivos periféricos positivos. En general esta situación se resuelve sólo con el retiro del acceso vascular, debiendo considerarse la realización de un curso de antimicrobianos sistémicos, cuando el germen aislado es *Staphylococcus aureus* o *Candida spp*, y el paciente persiste febril luego del retiro del catéter sin evidencia de otro foco o cuando existen anomalías valvulares previas o implantes protésicos vasculares. En estas situaciones un tratamiento de 10 -14 días parece ser suficiente<sup>(115)</sup>.

Todo paciente con un catéter semipermanente o permanente, que presente infección intraluminal local (retrocultivo cuantitativo positivo/hemocultivo cuantitativo periférico negativo) deberá ser tratado con antibióticos endoluminales (lock) durante 7 días<sup>(148)</sup>. Los esquemas recomendados dependen del microorganismo aislado y de la sensibilidad del mismo.

**Tabla 6: Indicación de remoción de un acceso vascular**

#### •Indicaciones relativas:

- Tipo de microorganismo:

*Candida spp*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium jeikeium*

- Persistencia de la fiebre > 48 h luego de iniciado un tratamiento antimicrobiano empírico, en ausencia de evidencias directas que involucren al catéter como causa de la misma

#### • Indicaciones absolutas:

- Evidencias clínicas de shock séptico

- Infección del túnel o celulitis grave del bolsillo

- Sepsis relacionada a catéter complicada:

Persistencia de la fiebre > 48 h luego de iniciado un tratamiento antimicrobiano adecuado para el microorganismo aislado, en presencia de evidencias directas que involucren al catéter como causa de la misma

Evidencias de endocarditis infecciosa

Evidencias de tromboflebitis séptica

- Tipo de microorganismo:

*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*

- Tipo de acceso vascular:

Todo catéter de permanencia corta (<30 días) o intermedia (30-60días) debe ser removido frente a evidencias directas que lo involucren como causa de una SRC



### Infección sistémica

Este tipo de complicaciones requiere siempre de la administración de antimicrobianos sistémicos. Luego de obtenidos los cultivos adecuados, debe evaluarse la posibilidad de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente y la presencia o no de implante protésico. Si se decide iniciar un esquema terapéutico empírico este deberá consistir en la asociación de vancomicina + un antimicrobiano efectivo contra bacilos gram-negativos hospitalarios (ceftazidima, ciprofloxacina, imipemen), dependiendo de la prevalencia de gérmenes en cada unidad y del patrón de sensibilidad de los mismos<sup>(115)</sup>.

Uno de los puntos fundamentales para poder establecer la duración del tratamiento, consiste en determinar si la SRC es una infección complicada o no.

Si las manifestaciones clínicas de sepsis remiten rápidamente luego de iniciado el tratamiento antimicrobiano o de retirado el catéter (< 48 h), existen pocas probabilidades de que la SRC se haya complicado. En estos casos un curso de tratamiento de hasta 14 días resulta en una alta tasa de curaciones. Por el contrario la persistencia por > 48h del cuadro clínico, luego de haber comenzado un tratamiento antimicrobiano adecuado y de retirado el catéter, obliga a descartar la presencia de tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa o siembras metastásicas, siendo necesaria en estas situaciones cursos prolongados de antimicrobianos (4 a 6 semanas)<sup>(149)</sup>. El paciente debería ser anticoagulado con heparina, a menos de que existan contraindicaciones, si se confirma la presencia de tromboflebitis séptica<sup>(24)</sup>.

Todo paciente en el cual se desee preservar un catéter de larga permanencia, deberá recibir antibióticos con la técnica de lock durante 7 días, independientemente del tratamiento sistémico indicado<sup>(148-150)</sup>.

En los pacientes neutropénicos con SRC, la duración del tratamiento está relacionada principalmente con la persistencia de la neutropenia.

Las pautas terapéuticas dependen además del tipo de microorganismo aislado.

**Staphylococcus coagulasa-negativos.** Una manera de diferenciar si el aislamiento de estos microorganismos representa o no una contaminación, es la identificación de ellos en más de una muestra sanguínea<sup>(23)</sup>. Más del 50% de estos microorganismos son resistentes a  $\beta$ -lactámicos antiestafilocócicos, por

lo que el tratamiento de elección es la vancomicina. Si el catéter es removido y no existen evidencias de SRC complicada, la duración del tratamiento puede ser sólo de 5 - 7 días<sup>(5)</sup>. Si bien en algún momento se recomendó el retiro sistemático de los catéteres semipermanentes<sup>(151)</sup>, en presencia de SRC por este microorganismo, más del 80% de ellas, pueden ser tratadas sin la remoción del acceso vascular<sup>(101-152)</sup>. En estos casos un curso de 7 días de tratamiento sistémico, conjuntamente con la aplicación endoluminal local de antibióticos (lock) permite obtener la curación en un elevado número de casos<sup>(148-150)</sup> (tabla 7).

**Staphylococcus aureus.** Por sus características patogénicas, este germen es capaz de producir graves complicaciones, las cuales varían de 19% a 31% en la población médica general, y de 33% a 46% en pacientes críticos<sup>(153-154)</sup>. Frente a una bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, es fundamental diferenciar una SRC no complicada de una complicada. En el primer caso el tiempo de tratamiento puede extenderse de 10 a 14 días, mientras que en el segundo, la duración del mismo debe prolongarse entre 4 y 6 semanas<sup>(99)</sup>. Los antimicrobianos seleccionados dependen de la sensibilidad del microorganismo y de los antecedentes clínicos del huésped (alergia a  $\beta$ -lactámicos, siembras metastásicas a distancia). No existen evidencias clínicas en humanos sustentando, que la asociación de un  $\beta$ -lactámico (cefalotina) o de un glicopéptido (vancomicina) con aminoglucósidos o rifampicina disminuya la morbi-mortalidad de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*<sup>(155)</sup>. Sin embargo el tiempo de clarificación de la bacteriemia disminuye con la asociación de dos antimicrobianos de 4 días a 2,5 días. Por este motivo muchos autores recomiendan asociar un aminoglucósido o rifampicina a un  $\beta$ -lactámico o a un glicopéptido, por un tiempo no mayor de 5 días, continuando luego con una sola droga (cefalotina o vancomicina) hasta completar el tiempo de tratamiento<sup>(155)</sup>. A diferencia de las SRC por *Staphylococcus coagulasa-negativo*, la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* asociadas a un catéter semipermanente, se acompañan de una elevada tasa de morbi-mortalidad, cuando el acceso vascular no es removido<sup>(156)</sup> (tabla 7).

**Bacilos gram-negativos.** Mientras microorganismos entéricos, como *Escherichia coli* o gérmenes del grupo K.E.S., rara vez son causa de SRC, otros bacilos de adquisición intrahospitalaria, como *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y no aeruginosa, *Achromobacter spp* o *Xanthomonas*

*maltophilia*, han sido involucrados, especialmente en unidades de cuidados intensivos, con bacteriemias asociadas a accesos vasculares. A diferencia de lo observado con *Staphylococcus aureus* y *Candida spp*, es excepcional el desarrollo de SRC complicada asociada a bacilos gram-negativos. La elección de un antimicrobiano adecuado depende de los patrones de sensibilidad de los microorganismos aislados. Para el tratamiento de SRC por *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda la asociación de un beta-lactámico con actividad antipseudomónica más un aminoglucósido. Los episodios de SRC por *Xanthomonas maltophilia*, pueden ser tratados con trimetoprima - sulfametoxazol. En general, la duración total del tratamiento antimicrobiano no debe exceder los 7 días<sup>(101)</sup> (tabla 7). Existen evidencias en la literatura que avalan la necesidad de retirar el acceso vascular en los casos de SRC asociados con *Pseudomonas spp* y *Xanthomonas spp*, para lograr la curación del episodio<sup>(101)</sup>.

**Bacilos gram-positivos.** *Corynebacterium jeikeium* y *Bacillus spp*, son microorganismos aislados con frecuencia creciente de infecciones relacionadas a catéteres<sup>(157)</sup>. Estos gérmenes suelen ser sólo sensibles a glicopéptidos (vancomicina), debiendo ser necesario en muchos casos, el retiro el catéter para lograr la curación<sup>(158-159)</sup> (tabla 7).

**Mycobacterias atípicas.** Entre los nuevos patógenos emergentes de las infecciones intrahospitalarias, las mycobacterias de crecimiento rápido, están ocupando un lugar destacado. Esto se debe en parte a la resistencia de estos microorganismos a los desinfectantes como el glutaraldeído, cuando el tiempo de exposición al mismo es corto. Mientras el tratamiento de elección para el *Mycobacterium fortuitum* consiste en amikacina + cefoxitina (2 a 6 semanas), seguido por TMP-SMX (2 a 6 meses), para el *Mycobacterium chelonae* se recomienda el uso de claritromicina (6 meses). En todos los casos el catéter debe ser removido, realizándose además una adecuada escisión quirúrgica de la zona infectada<sup>(147)</sup> (tabla 7).

***Candida spp*.** Si bien en un principio se consideraba que los episodios de candidemias asociados a catéteres podían ser tratados sólo con la remoción del acceso vascular, hoy se sabe que es necesario realizar un curso de tratamiento con antimicóticos sistémicos<sup>(160)</sup>. Si existen evidencias clínicas de SRC complicada, la dosis diaria recomendada de anfotericina B deberá ser de 0,7 mg/kg/d durante al menos 4 semanas (dosis total 20 mg/kg)<sup>(149)</sup>. Por otro lado si el cuadro clínico del paciente

remite rápidamente con el retiro del catéter (< 48 h), una dosis diaria de 0,5 mg/kg/d durante 10 a 14 días (dosis total 5 a 7 mg/kg), puede ser suficiente<sup>(161)</sup>. En todos los casos está indicado la realización de un minucioso fondo de ojo por un especialista, con el propósito de descartar la presencia de retinitis. No existen a la fecha datos suficientes, que permitan recomendar el uso de los nuevos imidazólicos (ej. fluconazol) como drogas de primera línea para el tratamiento inicial de las candidemias asociadas a catéter<sup>(115-162)</sup>. Existen controversias en la literatura sobre la recomendación de retirar los catéteres semipermanentes o permanentes, en presencia de candidemia. Si bien en un estudio se observó un incremento en la tasa de morbi-mortalidad, como así también en la duración de la candidemia, cuando el catéter no era removido, errores metodológicos impiden extrapolar estos hallazgos<sup>(163)</sup>. En este contexto, parece razonable recomendar el retiro del catéter, cuando el cuadro clínico del paciente o la candidemia se prolongan más allá de 72 h luego de iniciado un tratamiento antifúngico adecuado (tabla 7).

## Conclusiones

Los accesos vasculares son la principal fuente de bacteriemias intrahospitalarias. Su uso indiscriminado expone innecesariamente a los pacientes al riesgo de desarrollar una infección asociada a catéter.

La identificación de pacientes con mayor riesgo de infección asociada a catéteres, el estricto cumplimiento de las pautas recomendadas por el Comité de Control de Infecciones para el manejo de los accesos vasculares (tabla 5) y el desarrollo de nuevos materiales que permitan prolongar en forma segura y eficaz el tiempo de permanencia de un catéter, son pilares fundamentales en la prevención de esta grave complicación, la cual puede ser evitada en más del 90% de los casos.

Sólo la aplicación de normas básicas en el control de infecciones, como el lavado de manos y el uso adecuado de las soluciones antisépticas, permitiría reducir un número significativo de estos episodios.

## Bibliografía

1. Meyers L. Intravenous catheterization. Am J Nurs 1945; 45: 930-931.
2. Neuhoef H, Seley GP. Acute suppurative phlebitis complicated by septicemia. Surgery 1947; 21: 831-842.
3. Page BH, Raine G, Jones PF. Trombophlebitis following

Tabla 7: Esquemas terapéuticos en relación al tipo de microorganismo aislado

Tipo de germen	Antimicrobiano sistémico	Tratamiento por lock
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativos	• vancomicina 2g /d x 5 - 7d	• vancomicina 5 mg/ml por c/rama x 7d
<i>Staphylococcus aureus</i> SRC no complicada S.A.M.S.	• cefalotina 4 - 8g /d x 10-14 d • rifampicina 0.6g /d x 5d ó • gentamicina 0.24g /d x 5d • vancomicina 2 g/d x10-14 d.	• vancomicina 5 mg/ml por c/rama x 10 - 14d
S.A.M.R.	• rifampicina 0.6g /d x 14 d. +	• vancomicina 5 mg/ml por c/rama x 10-14 d.
SRC complicada	• vancomicina 2g /d x 28 - 42 d. + • rifampicina 0.6g /d x 14 d	indicación <u>absoluta</u> de remoción del catéter
<i>Escherichia coli</i> , K.E.S.	• cefalosporinas de 3º x 7 d	• amikacina 5 mg/ml.por c/rama x 7d
<i>Acinetobacter spp</i>	• cefalosporinas de 3º	• amikacina 5 mg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• antipseudomónicas x 7d + • amikacina 1g /d x 7d	por c/rama x 7d
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	•TMP-SMX 8mg/kg/d x 7d	• amikacina 5 mg/ml por c/rama x 7d.
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	•vancomicina 2g /d x 7d	• vancomicina 5 mg/ml por c/rama x 7d
<i>Bacillus spp</i>	•cefoxitina 3g /d x 14 - 42 d. +	indicación <u>absoluta</u> de remoción del catéter
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	•amikacina 1g /d x 14 - 42d <b>seguido luego por</b> •TMP-SMX 8 mg/kg/d x 2 - 6m	
<i>Mycobacterium chelonae</i>	•claritromicina 1g /d x 6 m.	indicación absoluta de remoción del catéter
<i>Candida spp</i>		
SRC no complicada	•anfotericina B 0,3-0,5 mg/kg/d x 14 d. ó	• anfotericina B 0,5 βmg /ml por c/ rama x 14d(?)
SRC complicada	•anfotericina B 0,7 mg/kg/d x 28 - 42d.	indicación absoluta de remoción del catéter

S.A.M.S.= *Staphylococcus aureus* meticilino sensible; S.A.M.R.= *Staphylococcus aureus* meticilino resistente;  
SRC= sepsis relacionada a catéter.

intravenous infusions. *Lancet* 1952; 2: 778.

4. Norwood S, Ruby A, Civetta J, et al. Catheter-related infections and associated septicemia. *Chest* 1991; 99: 968-975.
5. Hampton AA, Sherertz RJ. Vascular-access infections in hospitalized patients. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 57-71.
6. Quirós R, Clara L, Marcó del Pont J, et al. Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias: estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994). *Nexo Rev Hospit Ital Bs As* 1995; 15: 17-35.
7. Michel L, McMichan JC, Bachy JL. Microbial colonization of indwelling central venous catheters: statistical evaluation of potential contamination factors. *Am J Surg* 1979; 137: 745-748.
8. Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al. Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 35 Supl. 1: 17S-29S.
9. Maki DG. Infection due to infusion therapy. En: Bennet JV, Brachman PS, eds. *Hospital Infections*. Boston: Little Brown, 1992; 849-898.
10. Haley RP, Schaberg DR, Crossley KB, et al. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981; 70: 51-58.
11. Maki DG. Nosocomial bacteremia. *Am J Med* 1981; 70: 183-196.
12. Maki DG, Botticelli JT, LeRoy ML, et al. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals. *JAMA* 1987; 258: 1777-1781.
13. Maki DG. Nosocomial bacteremia: An epidemiologic overview. *Am J Med* 1981; 70: 719-732.
14. Widmer AF. IV- Related infections. En: Wenzel RP, ed. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 556-579.
15. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infections. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-1309.
16. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 197-208.
17. Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheter: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 845-854.
18. Press OW, Ramsey PG, Larson EB, et al. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 189-200.
19. Pittet D, Chuard C, Rae AC, et al. Clinical diagnosis of central venous catheter line infections: a difficult job. En: Program and abstracts of the 31 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1991; abstrac 174.
20. Maki DG, Cobb L, Garman JK, et al. An attachable silver-impregnated cuff for prevention of infection with central venous catheters: a prospective randomized multicenter trial. *Am J Med* 1988; 85: 307-314.
21. Flowers RH, Schwenzer KJ, Kopel RF, et al. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection. *JAMA* 1989; 261: 878-883.
22. Cercenado E, Ena J, Rodríguez-Créixems M, et al. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1417-1420.
23. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
24. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheter and others intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980; 141: 781-786.
25. Maki DG. Pathogenesis, prevention and management of infections due to intravascular devices used for infusion therapy. En: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections associated with indwelling medical devices*. Washington: American Society for Microbiology, 1989; 161-177.
26. Bjornson HS, Colley R, Bower RH, et al. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* 1982; 92: 720-726.
27. Maki DG, Band JD. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med* 1981; 70: 739-744.
28. Smallman L, Burdon DW, Alexander-Williams J. The effect of skin preparation and the care on the incidence of superficial thrombophlebitis. *Br J Surg* 1980; 67: 861-862.
29. Levy RS, Goldstein J. Value of a topical antibiotic ointment in reducing bacterial colonization of percutaneous venous catheters. *J Albert Einstein Medical Center* 1970; 18: 67-70.
30. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomized trial of povidone-iodine, alcohol and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheter. *Lancet* 1991; 338: 339-343.
31. Conly JM, Grieves K, Peters B. A prospective, randomized study comparing transparent and dry gauze dressings for central venous catheters. *J Infect Dis* 1989; 159: 310-319.
32. Maki DG, Ringer M. Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters. Gauze, a transparent polyurethane dressing and an iodophor-transparent dressing. *JAMA* 1987; 258: 2396-2403.
33. Dixon RE, Kaslow RA, Macket DC, et al. Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants: Use and misuse. *JAMA* 1976; 236: 2415-2417.
34. Frank MJ, Schaffner W. Contaminated aqueous benzalkonium chloride. An unnecessary hospital infection hazard. *JAMA* 1976; 236: 2418-2419.
35. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, et al. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 357-360.
36. Sitges-Serra A, Linares J, Garau J. Catheter sepsis: the clue is the hub. *Surgery* 1985; 97: 355-357.
37. Segura M, Alia C, Valverde J, et al. Assessment of a new hub design and the semiquantitative catheter culture method using an in vivo experimental model of catheter sepsis. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2551-2554.
38. Sitges-Serra A, Puig P, Linares J, et al. Hub colonization as the initial step in a outbreak of catheter-related sepsis due to coagulase-negative staphylococci during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 668-672.
39. Pemberton LB, Lyman B, Lander V, et al. Sepsis from triple vs single-lumen catheters during total parenteral nutrition in surgical or critically patients. *Arch Surg* 1986; 121: 591-594.
40. McCarthy MC, Shives JK, Robinson RJ, Brodie TA. Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 259-262.
41. Yeung C, May J, Hughes R. Infection rate for single lumen vs triple lumen subclavian catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 154-158.
42. Raad II, Costerton JW, Sabharwal U, et al. Central venous catheter (CVC) studied by quantitative cultures and scanning

- electron microscopy (SEM): the importance of luminal colonization (abstract). En: Program and abstracts of the 31 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 1991; 175.
43. Pettigren RA, Lang DSR, Haycock DA, et al. Catheter-related sepsis in patients on intravenous nutrition: a prospective study of quantitative catheter cultures and guideline changes for suspected sepsis. *Br J Surg* 1985; 72: 52-55.
44. of parenteral nutrition catheter sepsis with urinary tract infections. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 639-641.
45. Anaissie EJ, Raad II, Samonis G, et al. Universal colonization of central venous catheters (CVCs) and low risk of hematogenous seeding. (abstract) En: Program and abstracts of the 31 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1991; 274.
46. Maki DG, Goldmann DA, Rhame FS. Infection control in intravenous therapy. *Ann Intern Med* 1973; 79: 867-887.
47. Centers for Disease Control. Nosocomial bacteremia associated with intravenous fluid therapy. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1971; 20 Supl 9: 1-2.
48. Maki DG, Martin WT. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated infusion products. IV. Growth of microbial pathogens in fluids for intravenous infection. *J Infect Dis* 1975; 131: 267-272.
49. Maki DG, Rhame FS, Mackel DC, et al. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated intravenous products. *Am J Med* 1976; 60: 471-485.
50. Danker WM, Spector SA, Fierer J, et al. *Malassezia* fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimentation. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 743-757.
51. Plouffe JF, Brown DG, Silva J, et al. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* fungemia related to intravenous infusions. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1686-1689.
52. Maki DG. Sources of infection with central venous catheter in an ICU: a prospective study. (abstract 269) En: Program and abstracts of the 28 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1988.
53. Ahmed N, Payne RF. Thrombosis after central venous cannulation. *Med J Aust* 1976; 1: 217.
54. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237: 1588-1595.
55. Vaudaux PE, Suzuki R, Waldvogel FA, et al. Foreign body infection: role of fibronectin as a ligand for the adherence of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1984; 150: 546-553.
56. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, et al. Fibronectin, fibrinogen and laminin act as mediators of adherence of clinical staphylococcal isolates to foreign material. *J Infect Dis* 1988; 158: 693-701.
57. Vaudaux PE, Pittet D, Haerberli A, et al. Host factors selectively increase staphylococcal adherence on inserted catheters: a role for fibronectin and fibrinogen or fibrin. *J Infect Dis* 1989; 160: 865-875.
58. Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence of growth of coagulase-negative staphylococci on surfaces of intravenous catheters. *J Infect Dis* 1982; 146: 479-482.
59. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, et al. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982; 37: 318-326.
60. Franson TR, Sheth NK, Rose HD, et al. Scanning electron microscopy of bacteria adherent to intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 500-505.
61. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, 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; 23: 996-1006.
62. Linder LE, Curelaru I, Gustavsson V, et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebachial catheter of silicone elastomer and polyurethane. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 399-406.
63. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, et al. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and teflon intravascular catheter in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 1061-1063.
64. Rotrosen D, Calderone RA, Edwards JE Jr. Adherence of *Candida* species to host tissues and plastic surfaces. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 73-85.
65. Locci R, Peters G, Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices. I. Microtopographical characteristics of intravenous catheters as detected by scanning electron microscopy. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 1981; 173: 285-292.
66. Peters G, Locci R, Pulverer G. Microbial colonization of prosthetic devices. II. Scanning electron microscopy of naturally infected intravenous catheters. *Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B* 1981; 173: 293-299.
67. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vadaux P, et al. Pathogenesis of foreign-body infection: description of an animal model. *J Infect Dis* 1982; 146: 487-497.
68. Zimmerli W, Lew DP, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign-body infection: Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; 73: 1191-1200.
69. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, et al. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162: 96-102.
70. Gristina AG, Jennings RA, Naylor PT, et al. Comparative in vitro antibiotic resistance of surface-colonizing coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 813-819.
71. Widmer AF, Wistner A, Frei R, et al. Killing of non-growing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 741-746.
72. Espersen F, Wilkinson BJ, Gahrn Hansen B, et al. Attachment of staphylococci to silicone catheters in vitro. *APMIS* 1990; 98: 471-478.
73. Ishak MA, Groschel DHM, Mandell GL, et al. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 1025-1029.
74. Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, et al. Usefulness of a test for slime production as a marker for clinically significant infections with coagulase-negative staphylococci. *J Infect Dis* 1986; 153: 332-339.
75. Farber BF, Kaplan H, Clogston AG. *Staphylococcus epidermidis* extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics. *J Infect Dis* 1990; 161: 37-40.
76. Johnson GM, Lee DA, Regelman WE, et al. Interference with granulocyte function by staphylococcus epidermidis slime. *Infect Immun* 1986; 54: 13-20.
77. Gray ED, Peters G, Versteegen M, et al. Effect of extracellular slime substance from *Staphylococcus epidermidis* on the human cellular immune response. *Lancet* 1984; 1: 365-367.
78. Moyer MA, Edwards LD, Farley L. Comparative culture methods on 101 intravenous catheters: routine, semiquantitative,

- and blood cultures. *Arch Intern Med* 1983; 143: 66-69.
79. Michel LA, Bradpiece HA, Randour P, et al. Safety of central venous catheter change over guidewire for suspected catheter-related sepsis. A prospective randomized trial. *Int Surg* 1988; 73: 180-186.
  80. Henderson DK. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. 4 ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2587-2599.
  81. Collignon PG, Soni N, Pearson IY, et al. Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia? *J Clin Microbiol* 1986; 24: 532-535.
  82. Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter-related infection by direct Gram staining of the catheter segments. *N Engl J Med* 1985; 312: 1142-1147.
  83. Collignon PG, Chang R, Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter-related sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1609-1612.
  84. Sherertz RJ, Belani A, Rand KH: Relationship between sonication vascular catheter cultures and same day blood cultures. (abstract 1132) En: Program and abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1986.
  85. Sherertz RJ, Raad II, Belani A, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 76-82.
  86. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987; 147: 873-877.
  87. Raad II, Sabbagh MF, Rand KH, et al. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 15: 13-20.
  88. Davis S, Raad II, Umphrey J, et al. Low infection rate and high durability of central venous catheter (CVC) in cancer patients. En: Proceedings of the Annual Meeting of the American Society for Microbiology. Washington, DC: American Society for Microbiology, (abstract) 1991.
  89. Flynn PM, Sheep JL, Barret FF. Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1045-1046.
  90. Clementi E, Douard MC, Arlet G, et al. Diagnosis of catheter-related sepsis by differential quantitative blood culture with ISOLATOR 1,5 mL in adult patients. (abstract) En: Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1990; 204.
  91. Raucher HS, Hyatt AC, Barzilai A, et al. Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters. *J Pediatr* 1984; 104: 29-33.
  92. Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, et al. Total parenteral nutrition-related infections: prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med* 1982; 73: 695-699.
  93. Paya CV, Guerra L, March HM, et al. Limited usefulness of quantitative culture of blood drawn through the device for diagnosis of intravascular-device-related bacteremia. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1431-1433.
  94. Zufferey J, Rime B, Francidi P, et al. Simple method for rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 175-177.
  95. Coutlee F, Lemieux C, Paradis JF. Value of direct catheter staining in the diagnosis of intravascular catheter-related infection. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1088-1090.
  96. Norwood SH, Cormier B, McMahon NG, et al. Prospective study of catheter-related infection during prolonged arterial catheterization. *Crit Care Med* 1988; 16: 836-839.
  97. Andreumont A, Paulet R, Nitemberg G, et al. Value of semiquantitative cultures of blood drawn through catheter hubs for estimating the risk of catheter tip colonization in cancer patients. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2297-2299.
  98. Haslett TM, Isemberg HD, Hilton E, et al. Microbiology of indwelling central intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 696-701.
  99. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 75-82.
  100. Pettigrew RA, Lang SDR, Haydock DA, et al. Catheter-related sepsis in patients on intravenous nutrition: a prospective study of quantitative catheter cultures and guidewire changes for suspected sepsis. *Br J Surg* 1985; 72: 52-55.
  101. Benezra D, Kiehn TE, Gold GWM, et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988; 85: 495-498.
  102. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 296-306.
  103. Henderson DK. Intravascular device-associated infection: current concepts and controversies. *Infect Surg* 1988; 7: 365-371.
  104. Appelgran KN. Triple-lumen catheters: technological advance or set-back? *Arch Surg* 1987; 53: 113-116.
  105. Miller JJ, Venus B, Matthew M. Comparison of the sterility of long-term central catheterization using single-lumen, triple-lumen and pulmonary artery catheters. *Crit Care Med* 1984; 12: 634-637.
  106. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, et al. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med* 1991; 91 Supl 3B: 197S-205S.
  107. Senagore A, Waller JD, Bonnell BW, et al. Pulmonary artery catheterization: a prospective study of internal jugular and subclavian approaches. *Crit Care Med* 1987; 15: 35-37.
  108. Moran JM, Atwood RP, Rowe MI. A clinical and bacteriologic study of infections associated with venous cutdowns. *N Engl J Med* 1965; 272: 554-558.
  109. Bone RC. High-tech predicament: pulmonary artery catheters. *JAMA* 1990; 264: 2933.
  110. Sherertz RJ, Falk RJ, Huffman KA, et al. Infections associated with subclavian Uldall catheters. *Arch Intern Med* 1983; 143: 52-56.
  111. Craven DE, Lichtenberg DA, Kunches LM, et al. A randomized study comparing a transparent polyurethane dressing to a dry gauze dressing for peripheral intravenous catheter sites. *Infect Control* 1985; 6: 361-366.
  112. Katich M, Band J. Local infection of the intravenous-cannulae wound associated with transparent dressings (carta). *J Infect Dis* 1985; 151: 971-972.
  113. Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB, et al. Prospective study of catheter replacement and other risk factors for infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis* 1986; 154: 808-816.
  114. Sitzmann JV, Townsend TR, Siler MC, et al. Septic and technical complications of central venous catheterization: a prospective study of 200 patients. *Ann Surg* 1985; 202: 766-770.

115. Mermel LA, Maki DG. Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: 1020-1036.
116. Band JD, Maki DG. Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring. *Am J Med* 1979; 67: 735-741.
117. Eyer S, Brummitt C, Crossley K, et al. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 1990; 18: 1073-1079.
118. Snyder RH, Archer FJ, Endy T, et al. Catheter infection. A comparison of two catheter maintenance techniques. *Ann Surg* 1988; 208: 651-653.
119. High KP, Cobb DK, Sable CA, et al. A randomized controlled trial of scheduled central venous catheter replacement. (abstract) En: Program and abstracts of the 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1990; 205.
120. Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT, et al. Central catheter infections: single-venous triple-lumen catheters. Influence of guidewires on infection rates when used for replacement of catheters. *Am J Med* 1988; 84: 667-672.
121. Porter KA, Bistrain BR, Blackburn GL. Guidewire catheter exchange with triple culture technique in the management of catheter sepsis. *JPEN J Parenteral Enter Nutr* 1988; 12: 628-632.
122. Bozetti F, Terno G, Bonfanti G, et al. Prevention and treatment of central venous catheter sepsis by exchange via a guidewire: a prospective controlled trial. *Ann Surg* 1983; 198: 48-52.
123. Gregory JA, Schiller WR. Subclavian catheter changes every third day in high risk patients. *Am Surg* 1985; 51: 534-536.
124. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1992; 327: 1062-1068.
125. Faubion WC, Wesley JR, Khalidi N, et al. Total parenteral nutrition catheter sepsis: impact of the team approach. *JPEN J Parent Enter Nutr* 1986; 10: 642-645.
126. Nelson DB, Kien CL, Mohr B, et al. Dressing changes by specialized personnel reduce infections rates in patients receiving central venous parenteral nutrition. *JPEN J Parent Enter Nutr* 1986; 10: 220-222.
127. Anderson RL. Iodophor antiseptics: intrinsic microbial contamination with resistant bacteria. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 443-446.
128. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, et al. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1591-1597.
129. Raad I, Gilbreath J, Suleimann N, et al. Maximal sterile barriers (MSB) during the insertion of central venous catheters (CVC) for the prevention of infections: a prospective randomized study. (abstract) En: Program and abstracts of the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1992.
130. McCormick R, Maki DG. The importance of maximal sterile barriers during insertion of central venous catheters: a prospective study. (abstract) En: Program and abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1989; 284.
131. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36: 1S-18S.
132. Snyderman DR, Reidy MD, Perry LK, et al. Safety of changing intravenous administration sets containing burettes at longer than 48 hour intervals. *Infect Control* 1987; 8: 113-116.
133. Josephson A, Gombert ME, Sierra MF, et al. The relationship between intravenous fluid contamination and the frequency of tubing replacement. *Infect Control* 1985; 6: 367-370.
134. Band JD, Maki DG. Safety of changing intravenous delivery systems at longer than 24-hour interval. *Ann Intern Med* 1979; 91: 173-178.
135. Mermel LA, Maki DG. Epidemic bloodstream infections from hemodynamic pressure monitoring: signs of the times. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 47-53.
136. Yonkman CA, Hamory BH. Comparison of three methods of maintaining a sterile injectable system during cardiac output determinations. *Am J Infect Control* 1984; 12: 276-281.
137. Hekker TA, van Overhagen W, Scheneider AJ. Pressure transducers: an overlooked source of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1990; 16: 511-512.
138. Gantz NM, Presswood GM, Goldberg R, et al. Effects of dressing type and change interval on intravenous therapy complications rates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1984; 2: 325-332.
139. Allcutt DA, Lort D, McCollum CN. Final inline filtration for intravenous infusions: a prospective hospital study. *Br J Surg* 1983; 70: 111-113.
140. Rusho WJ, Bair JN. Effect of filtration complications of postoperative intravenous therapy. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36: 1355-1356.
141. Clementi E, Marie O, Arlet G, et al. Usefulness of an attachable silver-impregnated cuff for prevention of catheter-related sepsis (CRS)? (abstract) En: Program and abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1991; 175.
142. Groeger J, Lucas A, Brown A, et al. Silver-impregnated cuffs on Hickman catheters in cancer patients; a prospective randomized study of infectious morbidity. (abstract) En: Program and abstracts of the 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1989; 285.
143. Kamal GD, Pfaller MA, Rempe LE, et al. Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding: a prospective, randomized, controlled trial. *JAMA* 1991; 265: 2364-2368.
144. Maki DG, Wheller SJ, Stolz SM, et al. Clinical trial of a novel antiseptic central venous catheters. (abstract) En: Program and abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1991; 176.
145. Hoar PF, Wilson RM, Mangano DT, et al. Heparin bonding reduced thrombogenicity of pulmonary artery catheters. *N Engl J Med* 1981; 305: 993-995.
146. Mermel LA, Stolz SM, Maki DG. Surface antimicrobial activity of heparin-bonded and antiseptic-impregnated vascular catheters. *J Infect Dis* 1993; 167: 920-924.
147. Raad II, Vartivarian S, Khan A, et al. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1120-5.
148. Capdevila JA, Barbera J, Gavalda J, et al. Diagnosis and conservative management of infection related to long term venous catheterization in AIDS patients. (abstract) En: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1994; 65.
149. Strinden WD, Helgersson RB, Maki DG. Candida septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters. *Ann Surg* 1985; 202: 653-8.
150. Douard MC, Arlet G, Jacob L, et al. The antibiotic lock

technique in catheter-related sepsis. (abstract) En: Program and abstracts of the 33st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1993; 417.

151. Riella MC, Scribner BH. Five years experience with a right atrial catheter for prolonged parenteral nutrition at home. Surg Gynecol Obstr 1976; 143: 205-8.

152. Wang EEL, Prober CG, Ford-Jones L, et al. The management of central intravenous catheter infections. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 110-3.

153. Mylotte JM, McDermott. *Staphylococcus aureus* bacteremia caused by infected intravenous catheters. *Am J Infect Control* 1987; 15: 1-6.

154. Libman H, Arbeit RD. Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Internal Med* 1984; 144: 541-545.

155. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 313-22. 156-Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990; 89: 137-41.

156. Young VM, Meyers WF, Moody MR, et al. The emergence of coryneform bacteria as a cause of nosocomial infections in compromised hosts. *Am J Med* 1981; 70: 646-50.

157. Riebel W, Frantz N, Adelstein D, et al. A cause of nosocomial device-related infection. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 42-9.

158. Banerjee C, Bustamante CI, Wharton R, et al. *Bacillus* infections in patients with cancer. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1769-74.

159. Edwards JE. Editorial response: should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin Infect Dis* 1992; 15: 422-3.

160. Marsh PK, Tally FP, Kellum J, et al. *Candida* infections in surgical patients. *Ann Surg* 1983; 198: 42-7

161. Venditti M, De Bernardis F, Micozzi A, et al. Fluconazole treatment of catheter-related right-sided endocarditis caused by *Candida albicans* and associated with endophthalmitis and folliculitis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 422-6.

162. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central venous catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 99-104.

163. Mermel LA, Parentau S, Tow SM, et al. The risk of infection associated with midline catheters. (abstract) En: Program and abstracts of the 34st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1994; 68.

164. Frey AM, Fisher MC. Low rate of infection in peripherally inserted central catheters in a childrens hospital. (abstract) En: Program and abstracts of the 33st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1993; 416.



# ERITROPOYETINA

## Una opción útil en pacientes con cáncer

José María Lastiri\*

En los últimos años la investigación en oncología ha distraído su atención hacia aspectos que involucran a casi la totalidad de los pacientes con cáncer.

No es otra cosa que el "Soporte Clínico"; termino acuñado para definir a todas aquellas medidas destinadas al control de los síntomas con la intención de mejorar las condiciones físicas, psíquicas y sociales de los pacientes.

Dichas medidas están dirigidas al 50% de los pacientes destinados irremediablemente a morir, y al 50 % restante que está sometido en muchos casos a terapéuticas muy agresivas no carentes de serias complicaciones.

En la lista de trastornos descritos en los pacientes oncológicos la anemia es observada en el 60% de los casos, aunque sólo un tercio de los mismos presentan síntomas vinculables a ella.<sup>(1)</sup>

La anemia se acompaña de caída en la disponibilidad de Oxígeno tisular, con la correspondiente disminución del rendimiento físico de los pacientes.

La respuesta a los tratamientos quimio-radioterápicos es, en la mayoría de los casos producto de su accionar citotóxico y de la presencia de radicales libres resultantes de la buena concentración de oxígeno tisular.

Hay trabajos que describen una menor respuesta a la terapéutica oncológica en pacientes con anemia.<sup>(2-3)</sup>

Paralelamente los radicales libres de oxígeno se encuentran involucrados en el accionar antitumoral del sistema inmune.

La anemia no es el único problema que los pacientes con cáncer deben afrontar, y un diagnóstico correcto es el paso más importante. Su origen suele

ser multicausal y su tratamiento redonda en un notable beneficio para el paciente. (Tabla 1)

Dentro de las múltiples causas de anemia en los pacientes con cáncer existen grupos cuya solución es más difícil; la anemia de los trastornos crónicos (ATC), por radioterapia o quimioterapia, y por infiltración neoplásica de la médula ósea.

Las características de la ATC son las siguientes :

- Déficit relativo de eritropoyetina (comparado con los pacientes con anemia ferropénica)
- Disminución de la vida media del glóbulo rojo.
- Defecto en la utilización del hierro por el retículoendotelio (para la síntesis de hemoglobina)
- Disminución de la respuesta eritropoyética (por eritropoyesis ineficaz, inhibición de la eritropoyesis o defecto de la STEM CELL)

La disminución de la vida media de los glóbulos rojos está mediada por la importante activación del sistema macrofágico que presentan los pacientes con ATC, esto lleva a la liberación de citoquinas como la interleuquina 1 (IL 1), y el factor de necrosis tumoral (FNT), que actúan inhibiendo la eritropoyesis, modificando la pared endotelial (anemia microangiopática), y reduciendo la producción y liberación de eritropoyetina, provocando un déficit relativo de la misma.<sup>(4-5)</sup>

La mayor actividad macrofágica se acompaña de liberación de lactoferrina que sustrae el hierro de la transferrina y lo transfiere al sistema retículoendotelial, aumentando así los depósitos de hierro no utilizables en la médula ósea.<sup>(4)</sup>

En el caso de la anemia por quimioterapia o radioterapia, esta es el producto de un daño ocasionado en las células madres progenitoras.

También se reporta una disminución de la concentración de eritropoyetina en pacientes tratados con cisplatino (esto es debido al daño producido por la droga a nivel tubular y peritubular renal).

**Tabla 1. Causas de anemia en pacientes con cáncer.**

Nutricional
Déficit de factores de maduración
Hemólisis
Pérdidas
Invación de la médula ósea
Quimioterapia
Radioterapia
Inhibidores de la eritropoyesis
Hemodilución

El cisplatino y la mitomicina C estan descriptos como rara causa de hemólisis endovascular microangiopática.

En el caso de las metástasis en la médula ósea o el mieloma múltiple, se asocia la ATC a la ocupación de la misma por las células tumorales. Pudiendose en la punción de médula ósea, necrosis, degeneración gelatinosa, o fibrosis inducida.<sup>(6)</sup>

### La clave del tema

La clave radica en un correcto diagnóstico etiológico. El mismo permite una adecuada selección de la terapeutica.

En el caso de las anemias carenciales obviamente se tratan mediante la reposición del factor de maduración deficitario, y para las otras causas de anemia la solución es en realidad mucho más compleja.

Las anemias hemolíticas se tratan principalmente con medidas dirigidas a la terapeutica antineoplásica (aunque a veces requieren inmunosupresión o plasmáferesis).

La ATC, por quimioterapia, por radioterapia, o por infiltración de la médula ósea, se resolvían a expensas de reiteradas transfusiones con el riesgo de complicaciones a saber:

a) Infecciones post-transfusionales. (hepatitis B o C citomegalovirus, SIDA, etc.) con una frecuencia sumamente variable (2%). Estas complicaciones constituyen situaciones sumamente graves y muchas veces mortales, empeorando el pronóstico de estos enfermos.<sup>(7)</sup>

b) Inmunodepresión. Con disminución de la población linfocitaria (CD2, CD3 y CD4) y al mismo tiempo reducción de la capacidad tumoricida de los linfocitos T "in vitro"<sup>(8)</sup>

c) Reacciones agudas sumamente desagradables para el paciente, producto del pasaje durante la misma de diferentes antígenos (desde un esfímero rush, hasta el shock anafiláctico).

No hay ninguna duda que el hecho de mantener a los pacientes con anemia por el riesgo de las complicaciones antes descriptas, no es otra cosa que un atentado contra la calidad de vida de los mismos. Del mismo modo la anemia aumenta el riesgo de desarrollar síntomas isquémicos coronarios, constituyendo junto con toda la patología cardiovascular una de las principales causas de muerte prematura en los pacientes con neoplasias.

Conociendo las causas de anemia, los

mecanismos íntimos que las precipitan, y las complicaciones producidas por los tratamientos, surge la posibilidad de implementar otra terapeutica orientada a la población con: ATC, anemia por infiltración de la médula ósea, y por quimioterapia.

Esta terapéutica consiste en la utilización de eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo).

En el año 1987 Eschbach y colaboradores publicaron en el New England Journal of Medicine un trabajo sobre el uso de rHuEpo en pacientes con Insuficiencia renal crónica terminal y anemia con resultados muy alentadores<sup>(9)</sup>. Dicha experiencia se ha hecho extensiva a otras causas de anemia. (tabla 2)

En el año 1988 se iniciaron las primeras presentaciones en congresos internacionales del uso de rHuEpo en anemia y cáncer.

El primer estudio publicado fue el de Osler y colaboradores en el Journal of Clinical Oncology en seis pacientes con anemia y cáncer, obteniendo respuesta satisfactoria en 5 de ellos.<sup>(14)</sup>

Posteriormente fueron publicados múltiples trabajos en pacientes bien seleccionados con respuestas del orden del 70%. (Tabla 3)

La respuesta se traduce en la disminución de los requerimientos transfusionales, aumento del conteo globular, y mejoría de los parametros de calidad de vida.

Uno de los ensayos clínicos más importantes es el de Abels y colaboradores<sup>(16)</sup>. Es un ensayo prospectivo randomizado y doble ciego, de rHuEpo versus placebo en 413 pacientes.

En este estudio se evaluo la respuesta a la rHuEpo en pacientes con o sin quimioterapia (con y sin cisplatino).

Se analizó la influencia del compromiso de médula ósea en la respuesta, y de los parámetros de calidad de vida.

En todos los grupos tratados con rHuEpo se obtuvo respuestas significativamente mejores que en el grupo placebo.

Los parámetros de calidad de vida mostraron una

**Tabla 2. Indicaciones actuales de la rHuEpo**

Anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica <sup>(9)</sup>
Anemia asociada a la artritis reumatoidea <sup>(10)</sup>
Anemia asociada al cáncer <sup>(3)</sup>
Anemia asociada al sida en tratamiento con AZT <sup>(11)</sup>
Anemia del prematuro <sup>(13)</sup>
Recolección rápida para autotransfusión <sup>(12)</sup>

**Tabla 3. Ensayos clínicos con rHuEpo en pacientes con anemia y cáncer.**

Autor	Nº respuesta transfusional		Requerimiento	Calidad de vida	Randomizado	Año
Osler <sup>(14)</sup>	6	80%	no evaluado	no evaluado	no	1990
Ludwig <sup>(17)</sup>	13	85%	si	no evaluado	no	1990
Abels <sup>(16)</sup>	413	signif.	signif.	signif	si	1991
Henry <sup>(18)</sup>	32	signif	signif.	no evaluado	si	1991
Wumig <sup>(15)</sup>	17	no	signif.	no evaluado	no	1992
Hutchings <sup>(19)</sup>	14	80%	signif.	no evaluado	no	1992
Ludwig <sup>(20)</sup>	60	52%	no evaluado	signif.	no	1993

notable diferencia a favor de los pacientes en tratamiento.

La presencia de infiltración de la médula ósea y la utilización del cisplatino en esta serie no influenciaron los resultados.

Hasta la fecha el uso de rHuEpo ha sido exitoso, especialmente en aquellos protocolos bien confeccionados y con pacientes adecuadamente elegidos, obteniendo la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para su utilización en anemia y cáncer.

Una vez establecidas las virtudes de la rHuEpo, quedan por contestar algunos interrogantes:

#### *¿Qué relación guarda la rHuEpo con el crecimiento tumoral?*

La respuesta hasta el día de hoy es: NINGUNA. No existen datos que demuestren alguna actividad como factor de crecimiento en tumores tanto "in vivo" como "in vitro" <sup>(3)</sup>.

#### *¿Cuáles son los efectos adversos?*

Los principales efectos adversos son descriptos en pacientes en diálisis, siendo muy infrecuentes en pacientes sin insuficiencia renal. (Tabla 4)

#### *¿Cuál es el costo?*

Para un correcto análisis de esta pregunta uno debe diferenciar dos grupos de pacientes:

- Aquellos con pocas o ninguna expectativa de vida.
- Aquellos con sobrevidas prolongadas, o con posibilidades de curación.

En el primer grupo es clara la ventaja de las transfusiones, porque son más económicas, actúan rápido, y porque las complicaciones alejadas no influyen en la sobrevida.

En cambio en el segundo grupo el uso de rHuEpo es más costoso, pero a largo plazo reduce el riesgo de contraer enfermedades crónicas que pueden culminar con la vida del paciente, o dificultar los tratamientos orientados a la curación.

#### *¿Existen variables que permitan predecir la respuesta?*

La variable predictiva de respuesta más importante es la concentración de eritropoyetina sérica previa al inicio del tratamiento.

Actualmente es sabido que aquellos pacientes con niveles plasmáticos de eritropoyetina muy elevados son refractarios a los tratamientos con dicha droga.

Otra variable conocida es la concentración de ferritina sérica, cuyo valor es en general inversamente proporcional a la respuesta.

Una vez iniciado el tratamiento el pico reticulocitario entre el séptimo y catorceavo día de tratamiento predice la respuesta significativamente. <sup>(21)</sup>

#### *¿Cuál es la dosis recomendada?*

La dosis recomendada por la literatura es de 150 unidades por kilogramo de peso tres veces por semana administrada por vía subcutánea, y una vez obtenida la respuesta la dosis se ajusta de acuerdo al caso.

En general debe controlarse la sideremia ya que la mejoría de la anemia con rHuEpo se acompaña de caída de la misma. <sup>(22)</sup>

Tabla 4: Efectos adversos <sup>(16)</sup>

Efecto adverso	rHuEpo %	Placebo %
Náuseas	23	29
Fiebre	22	21
Astenia	17	16
Fatiga	15	20
Vómitos	15	18
Diarrea	15	9
Edemas	14	8
Somnolencia	10	9
Reacción local	10	10
Constipación	10	9
Hipertensión	5	3
Escalofrío	7	10
Dolor dorsal	10	12

no diferencias significativas

## Conclusiones

La rHuEpo es un arma segura e indiscutible en el tratamiento de la anemia de los pacientes oncológicos.

Su indicación debe ser el producto de un profundo análisis en cada caso, considerando el mecanismo causal y su posterior rédito, sin olvidarse que su inadecuada utilización lo único que permite es el descrédito de la misma.<sup>(23)</sup>

## Bibliografía

1. Wintrobe M M, Lukens J. The approach to the patients with anemia. En: Wintrobe's clinical hematology. 9 ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; vol. 1: 715-1231.
2. Hellman S. Principles of radiation therapy. En: De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer: Principles and practice of oncology. 4 ed. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1993; vol. 1: 248-275.
3. Abels R, Adamson J W, Henry D H, et. al. Management of anemia in oncology. Semin Oncol 1992; 19 Supl 8: 1-35.
4. Sears D. Anemia of chronic disease. Med Clin North Am 1992; 76: 567-579.
5. Douglas S W, Adamson J W. The anemia of chronic disorders: Studies of marrow regulation and iron metabolism. Blood 1975; 45: 55-65.
6. Bressan J D. Diagnosis of anemia. SA Skill. Building computer challenge orthopharmaceutical corporation, New Jersey, Raritan, 1992. Vol. 4.
7. Bove J R. Transfusion associated hepatitis and AIDS: What is the risk? N Engl J Med 1987; 317: 242-245.
8. Jacobs A. The effects of the red blood cell transfusion on

host immune function. In pirose T., Jacobs A., Nicols S., Bauer C., Koch K.M., Scigalla P., Wiczorek R. Erythropoietin. New York, Dekker, 1993; 277-293.

9. Eschbach J W, Egrie J C, Downing N R, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 1987; 316: 73-78.
10. Pincus T, Oslen N J, Kranz S B, et al. Multicenter study of recombinant erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. Am J Med 1990; 89:161-168.
11. Fischl M, Galpin J E, Lenine J D, et al. Recombinant erythropoietin in patients with AIDS threated with zidovudine. N Engl J Med 1989; 321: 1163-1168.
12. Goodnouth L T, Rudnick S, Price T, et al. Collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. N Engl J Med 1989; 321: 1110-1119.
13. Mentzer W, Shannon K M, Abels R, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of recombinant human erythropoietin in anemia of prematurity. Contrib Nephrol 1991; 88: 306-312.
14. Osler W, Herrman H, Gamm L, et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. J Clin Oncol 1990; 8: 956-962.
15. Wumig C, Keil M, Windhager R. Recombinant erythropoietin in patients with osteosarcoma and Ewing's sarcoma. En: Wumig C. Erythropoietin. New York, Dekker, 1990; .325-330.
16. Abels R L, Larholt K M, Kratz R, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of the anemia of cancer. Alpha Med. Press. In Blood cell growth factors. 1991; 121-141.
17. Ludwig H, Fritz E, Kotzman R, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated multiple mieloma. N Engl J Med 1990; 322: 1693-1699.
18. Henry D, Nelson R, Brooks B. Prospective evaluation of transfusion recuairment of anemic cancer pacientes +/- Chemotherapy. (abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1991;10:340.
19. Hutchins K, Beck J T, Hayden K, et al. Recombinant erythropoietin is effective in correctin the anemia of multiple mieloma. (abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 357.
20. Ludwig H, Leitgeb C, Pecherstorfer M, et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of anemia in differents types of cancer. En: XII. Meeting of the International Society of Haematology (European and African divition) Viena, 1993.
21. Abels R, Larholt K, Nelson R. Prediction of response to recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients (abstract). Blood 1993; 82 Supl.1: 92a.
22. Bunn H F. Recombinant Erythropoietin therapy in cancer patients (editorial). J Clin Oncol 1990; 8: 949-951.
23. Lastiri J M, Rendo P, Tessler J, et al. Anemia en los pacientes con neoplasias: Fisiopatología y tratamiento. Tumor 1994; 7: 113-118.

# FALLA HEPÁTICA FULMINANTE (FHF): Métodos de Soporte Artificial

Pablo F. Argibay

## Introducción

Según la agencia norteamericana de procuración de órganos para trasplante (UNOS), la FHF constituye el 7% de las indicaciones de trasplante hepático (TH). Sin embargo la efectividad de este procedimiento se ve limitada por los prolongados tiempos de espera para un TH. Se considera que uno de cada diez pacientes llegan al trasplante. De los pacientes que logran ser trasplantados la supervivencia actuarial oscila entre un 54 a 72% al año.<sup>(1-2)</sup>

Teniendo en cuenta que efectuado tempranamente el TH es por el momento la única opción terapéutica adecuada en casos de FHF se considera necesario conocer e implementar los métodos de sostén artificiales o bioartificiales que permitirán mantener a un paciente en FHF hasta lograr efectuar un TH. Estos métodos deberán tender al soporte o estabilización de las funciones corrientemente afectadas por la disfunción hepática, a saber: 1. Función neurológica, 2. Función hemostática, 3. Funciones de defensa inespecíficas, 4. Función renal y 5. Funciones hemodinámicas.<sup>(3-4-5-6-7)</sup>

El manejo de estos pacientes es sumamente complejo y escapa a las visiones unilaterales, por lo que se hace necesario la creación de Unidades de soporte hepático, manejadas por un equipo multidisciplinario\*. El objetivo actual indudablemente es el sostén de pacientes en FHF hasta el TH, sin embargo es de esperar que en el futuro se logre discriminar aquellos pacientes que regenerarán de forma efectiva su masa hepática y que mantenidos durante este período de regeneración se recuperaran sin secuelas no requiriendo un TH.

## Métodos de sostén artificial:

**A. Plasmaféresis (PF):** Es una exanguinación con separación del plasma de los componentes celulares de la sangre y retorno de estos al paciente<sup>(8)</sup>. La reposición de plasma puede hacerse de acuerdo a las variantes de reposición de plasma heterólogo o de infusión del plasma autólogo pero modificado luego del pasaje a través de columnas específicas de absorción. Es indudable la potencia de estas técnicas para la remoción de todos los elementos del plasma incluidos medicamentos, tóxicos y aún mediadores sistémicos. En la FHF su utilidad reside fundamentalmente en el déficit de factores de la coagulación y de opsoninas, sobre todo en pacientes hipervolémicos<sup>(9)</sup>. Los diferentes autores coinciden en la efectividad de las PF de alto volumen (16% del peso corporal por día) y en la combinación de plasmaféresis y hemofiltración. Existen reportes de aumento del flujo sanguíneo cerebral con PF en FHF<sup>(10)</sup>. Presenta como complicaciones la eliminación de medicamentos circulantes y puede ocasionar inestabilidad hemodinámica en exanguinaciones rápidas. En pacientes pediátricos la plasmaféresis ha demostrado una alta efectividad en FHF<sup>(11-12)</sup>. La PF es una herramienta necesaria y eficaz en el manejo selectivo de pacientes con FHF. Es de destacar que su implementación requiere de una Unidad de Hemoterapia completa, con experiencia y dotada con un buen banco de plasma. La infusión de fibronectina es un complemento eficaz de estas terapéuticas. En pacientes con FHF sin problemas de sangrado y en normovolemia el uso profiláctico de plasma fresco no ha demostrado una utilidad relevante a lo que se asocia sus costos elevados.

**B. Hemofiltración (HF):** Es un proceso presión dependiente y convectivo que usa membranas semipermeables para separar especies de acuerdo al tamaño molecular, forma y carga eléctrica (Tabla 1). En el caso de la filtración por microporos utilizada con fines industriales y adosada a sistemas específicos de absorción plasmática, la membrana rígida de material polimérico permite el pasaje de todos los elementos plasmáticos por debajo de 0,1 micrones de diámetro. Sólo son retenidos células y coloides<sup>(13)</sup>.

En la HF se debe tener el concepto de límite de corte (cut off) para el pasaje de determinada sustancia a través de la membrana. En general se acepta que el cut off es el peso molecular (MW), al cual el 90% de

un soluto globular de ese MW, en kilodaltons es retenido por la membrana. Debe destacarse que el cut off esta influido por el diámetro, la forma molecular, las características eléctricas y el pH. Este concepto es importante para definir el tipo de membrana a utilizar de acuerdo a los requerimientos de eliminar solutos de bajo peso molecular (electrolitos), o moléculas mediadoras de sepsis y daño sistémico como las citoquinas (mediano MW), pero evitando la pérdida de receptores solubles y proteínas plasmáticas de alto MW<sup>(14)</sup>.

Si bien la HF se puede efectuar en su variante de hemofiltración continua arteriovenosa (CAVHF) y veno-venosa (CVVHF) o intermitente diaria (MHF), debido a la inestabilidad hemodinámica de los pacientes en FHF habitualmente con episodios de hipotensión los mejores resultados en FHF son reportados con la hemofiltración continua<sup>(15-16-17)</sup>.

La indicación de CVVHF en la FHF esta dada por la falla renal con acidosis, hiperkalemia y sobrecarga de volumen que no responden a los métodos convencionales de sostén. Dado el doble sentido de sostener la función renal y eliminar mediadores de sepsis se recomienda el empleo de membranas de poliacrilonitrilo con un cut off de entre 10 y 40 kilodaltons (Tabla 1)<sup>(18)</sup>. La HF es un método de una gran efectividad en casos seleccionados de FHF, sin embargo debe destacarse que su sobreindicación puede llevar a alteraciones severas de la presión endocraneana, con reportes bibliográficos de "enclavamiento" y muerte<sup>(19)</sup>.

**C. Hemoperfusión sobre carbón activado (CHP):** la perfusión del plasma o sangre total de pacientes en FHF fue propuesta por grupos ingleses fundamentalmente para tratar hepatitis medicamentosas (paracetamol), sin embargo el estudio prospectivo y controlado efectuado en el King's College sobre 137 pacientes no demostró la superioridad de estos métodos sobre los cuidados intensivos convencionales. Se siguen utilizando cartuchos de carbón activado en hepatitis asociadas a tóxicos y como un complemento de sistemas bioartificiales o asociado a sistemas de adherencias de inmunoglobulinas, bilirrubina, colesterol y otros sistemas de perfusión plasmática para depuración y reinfusión.<sup>(20)</sup>

## Métodos de sostén bio-artificial:

### A. Dispositivo de asistencia hepática (LAD):

Este sistema consiste en un cartucho de policarbono separado en dos compartimentos por una membrana de acetato de celulosa de 70 kilodaltons de cut off. El compartimento externo contiene 200 gramos de hepatocitos de la línea celular humana C3A (hepatoblastoma). El compartimento interno es el de perfusión de la sangre del paciente. Se crea de esta manera una barrera artificial de intercambio entre la sangre heparinizada del sujeto en FHF y los hepatocitos del compartimento externo (Figura. 1)<sup>(21)</sup>. El LAD esta siendo utilizado en fase de experimentación clínica sin resultados aún concluyentes<sup>(22)</sup>.

### B. Hígado bioartificial (BAL):

Es un sistema

Tabla 1: Cut off de diferentes moléculas (Kdaltons)

Na Cl	0.058
Dextrosa	0.180
Bacitracina	1.4
Heparinas	4 a 40
Vitamina B12	1.3
Insulina	6
Amiloide	12
Mioglobina	17
Albumina	67
IgG	160
Complemento	93
IgM	960
Tiroglobulina	677

### Factores de la coagulación (MW)

Factor XIIIa	30
Factor VII	48
Factor X	54
Protrombina	72
Factor XII	80
Factor XI	165
Fibrinogeno	340

### Citoquinas (MW)

TNF	17
IL1	17
IL6	23 a 45
TGF	25

similar al anterior del que se diferencia en lo siguiente (23):

- 1) Contiene 20 gramos de hepatocitos de cerdo.
- 2) Es perfundido con plasma citratado en lugar de sangre entera.
- 3) La membrana contiene poros de 0,2 micrones de diámetro.
- 4) Utiliza como auxiliar un cartucho de carbón activado colocado en serie.

El BAL esta en fase de experimentación clínica

(24).

#### C. Perfusión hepática extracorpórea (ECLP):

Este sistema se basa en la perfusión de la sangre del paciente en FHF mediante un sistema de circulación extracorpórea a través de un hígado humano en el límite de su utilización para trasplante (25). Este sistema lógico en su concepción cumple con la doble función de síntesis y depuración, sin embargo tiene como limitantes fundamentales la baja disponibilidad de órganos humanos, la mala función de un hígado descartado para trasplante con la posibilidad de liberación de tóxicos sobre el paciente y la posibilidad teórica de la sensibilización inmune. Estos sistemas han retomado vigencia recientemente, sin embargo son reemplazados por los demás sistemas bioartificiales.

#### D. Xenoperfusión hepática extracorpórea (LEXP):

Similar al sistema anteriormente descrito se basa en la utilización de hígados de cerdo. Si bien aventaja al ECLP por la facilidad en la obtención de órganos tiene como desventaja el problema inmunológico del rechazo hiperagudo, la posible generación de coagulación intravascular diseminada por el pasaje de macromoléculas protéicas a la circulación del paciente y la posibilidad de zoonosis

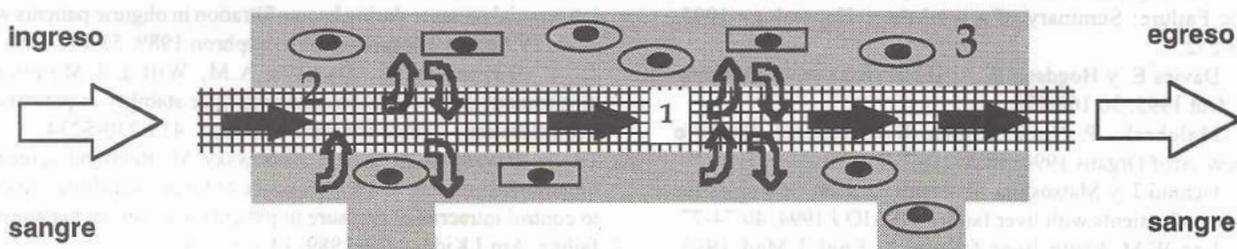
debido al contacto directo de la sangre del paciente con el hígado de cerdo. Pese a estas limitaciones los sistemas le LEXP están siendo utilizados con algún éxito como puente hasta el trasplante (26-27).

En su versión más avanzada y fascinante desarrollada en Europa el LEXP consta de un cubículo sometido intermitentemente a presión positiva y negativa para simular las condiciones intraabdominales. En este cubículo es colocado el hígado de cerdo y el sistema de perfusión tiene conectado un hemodiafiltro en serie para depurar los tóxicos producidos por el hígado (28). Tal vez lo más espectacular de este prototipo es la utilización de hígados provenientes de cerdos transgénicos que expresan en su endotelio moléculas inhibitoras del complemento humano (DAF) (29). Esta combinación de ingeniería mecánica, ingeniería genética y fisiología está siendo probada en "banco" con la perfusión de sangre humana. Se espera su utilización clínica para 1996.

#### E. Hemodiafiltración hepática extracorpórea (HDHE):

Este sistema se basa en la utilización de un hígado porcino extracorpóreo pero a diferencia de los sistemas anteriores la sangre del paciente no entra en contacto con el órgano animal (Figura. 2) (30). El paciente en FHF es canulado por ambas venas femorales y se le efectúa una hemofiltración continua veno-venosa con un filtro de > de 40 kilodaltons de cut off. Los orificios laterales del hemofiltro son conectados a un sistema de circulación ex-vivo de un hígado de cerdo. De esta manera ambas circulaciones: la del hígado vital extracorpóreo y la del paciente en FHF están en contacto a través de una membrana que permite el pasaje de moléculas de mediano MW pero evita el pasaje de partículas mayores como células

Figura 1: Concepto de dispositivo de asistencia hepática basado en células hepáticas aisladas y ancladas en el compartimiento externo de un hemofiltro.



1 Compartimiento interno: circulación de sangre

2. Membrana de intercambio de determinado cut off

3. Compartimiento externo (células)

sanguíneas, bacterias y anticuerpos. El sistema cumple funciones de hemofiltrado convencional asociado a funciones de síntesis y depuración. Las ventajas de este sistema sobre la perfusión directa son la evitación del rechazo hiperagudo, el intercambio bidireccional de moléculas y el filtrado del pasaje a la circulación del paciente de bacterias y macromoléculas que puedan desencadenar reacciones de coagulación intravascular diseminada o anafilaxis. Resta por dilucidar el efecto que las virosis porcinas puedan tener sobre el ser humano y la forma de prevención <sup>(31)</sup> La HDHE ha sido probada en animales de experimentación permitiendo el sostén de cerdos en insuficiencia hepática fulminante durante 12 horas con un hígado canino extracorpóreo <sup>(32)</sup>.

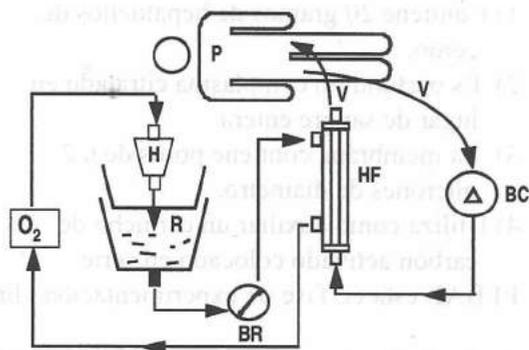
### Conclusión

Evidentemente los métodos aquí presentados no son una solución definitiva ni completamente eficaz para el sostén de un paciente en FHF. Sin embargo son alternativas disponibles en la actualidad y deberían usarse en forma combinada y racional frente a un paciente en FHF candidato a trasplante y en el que se han agotado las medidas convencionales de sostén. Teniendo en cuenta que en la actualidad sólo el 10% de los pacientes con hepatitis fulminante llegan a un trasplante hepático muriendo el resto en salas de cuidados intensivos luego de días de evolución y gastos humanos y económicos desmesurados es razonable intentar en forma temprana recursos terapéuticos que, si bien experimentales, abren un nuevo horizonte en el tratamiento y comprensión de esta patología hiperaguda <sup>(33)</sup>.

### Bibliografía

1. Wall W. y Adams P. Liver Transplantation for fulminant hepatic failure: NA experience. *Liver Transplant Surg* 1995, 1:178-182.
2. Hoofnagle J., Carithers R., Shapiro C. et al. Fulminant Hepatic Failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995, 21:240-252.
3. Davies E. y Hogdson H. Artificial livers-what's keeping them?. *Gut* 1995, 36:168-170.
4. Malchesky P. Nonbiological liver support: Historic overview. *Artif Organs* 1994, 18:342-347.
5. Uchino J. y Matsushita M. Artificial liver: Strategies for the rescue of patients with liver failure. *ASAIO J* 1994, 40:74-77.
6. Lee W.M Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993, 329:1862-1872.
7. Pappas S C. Fulminant hepatic failure and the need for artificial liver support. (editorial) *Mayo Clin Proc* 1988, 63:198-

### Figura 2: Hemodiafiltración hepática



R: Renovación con glóbulos rojos; P: Paciente; V: Cánulas venosas; BC: Bomba centrífuga; HF: Hemofiltro; BR: Bomba Roller; H: Hígado extracorpóreo.

200.

8. Kambie H. y Nose Y. Plasmapheresis: Historical perspective, therapeutic applications and new frontiers. *Artif Organs* 1993, 17:850-881.
9. Muñoz S., Ballas S., Moritz M et al. Perioperative management of fulminant and subfulminant hepatic failure with therapeutic plasmapheresis. *Transplant Proc* 1989, 21:3535-3536.
10. Larsen F., Hansen B, Sorgensen L. et al. Cerebral blood flow velocity during high volume plasmapheresis. *Int J Artif Organs* 1994, 17:353-361.
11. Riviello J., Halligan G., Dunn S. et al. Value of plasmapheresis in hepatic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1990, 6:388-390.
12. Shio K., Nagai Y., Hirano C. et al. Survival rate in children with fulminant hepatitis improved by a combination of twice daily plasmapheresis and intensive conservative therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989, 9: 163-166.
13. Henderson L. Hemofiltración *Clin Nephrol* 9;43, 1978.
14. Matsubara S., Okabe K., Ouchi K. et al. Continuous removal of middle molecules by haemofiltration in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 1990, 18:1331-1338.
15. Davenport A., Will E. y Davison A. Early changes in intracranial pressure during haemofiltration treatment in patients with grade 4 hepatic encephalopathy and acute oliguric renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1990, 5:192-198.
16. Davenport A., Will E., Davison A. et al. Changes in intracranial pressure during machine and continuous haemofiltration. *Int J Artif Organs* 1989, 12:439-444.
17. Davenport A., Will E., Davison A. et al. Changes in intracranial pressure during haemofiltration in oliguric patients with grade IV hepatic encephalopathy. *Nephron* 1989, 53:142.146.
18. Davenport A., Davison A.M, Will E.J Membrane biocompatibility: effects on cardiovascular stability in patients on hemofiltration. *Kidney Int* 1993 43 Suppl , 41:S230-S234.
19. Davenport A, Will E. Cosowsky M. Rebound surges of intracranial pressure as a consequence of forced ultrafiltration used to control intracranial pressure in patients with severe hepatorenal failure. *Am J Kidney Dis* 1989, 14:516-519.
20. Hughes R. y Williams R. Use of sorbent columns and haemofiltration in fulminant hepatic failure. *Blood Purif* 1993, 11:163-169.

21. Gislason G., Lobdell D., Kelly J. et al. A treatment system for implementing an extracorporeal liver assist device. *Artif Organs* 1994, 18:385-389.
22. Sussman N., Gislason G., Conlin C. et al. The hepatic extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs* 1994, 18:390-396.
23. Rozga J., Holzman M., Ro M. et al. Development of a Hybrid bioartificial liver. *Ann Surg* 1993, 217:502-511.
24. Rozga J., Podesta L., Le Page E. et al. A bioartificial liver to treat severe acute liver failure. *Ann Surg* 1994, 219:538-546.
25. Fox I., Langnas A., Fristoe L. et al. Successful application of extracorporeal liver perfusion: a technology whose time has come. *Am J Gastroenterol* 1993, 88:1876-1881.
26. Chari R S., Collins B.H, Magee J.C et al. Treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N Engl J Med* 1994, 331:234-237.
27. Fair J., Maley W., Stephenson G. et al. Extracorporeal porcine liver perfusion as a successful bridge to orthotopic liver transplantation. (abstract) *Gastroenterol* 1993, 104:899A.
28. Neuhaus P., Blumhardt G., Steffen R. Improved extracorporeal liver perfusion for temporary replacement of liver function. (abstract) *Int J Artif Organs* 1991, 14:596 (235).
29. Pohlein C., Pascher A., Storck M. et al. Transgenic human DAF expressing porcine livers: their function during hemoperfusion with human blood. *Transplant Proc* (In Press).
30. Argibay P., Vazquez J., Barros P. et al. Modelo de hígado auxiliar extracorpóreo: puente hasta el trasplante en hepatitis fulminante. Congreso Argentino de Hepatología, Buenos Aires, 1994.
31. Fishman J. Preventing infections in xenotransplantation: Xenosis from miniatre swine. *Xeno* 1995,3:72-77.
32. Argibay P, Vazquez J., Barros P. et al. Extracorporeal auxiliary xenoperfusion: Animal model of support in fulminant liver failure. *Transplant Proc.* (In press).
33. Sussman N. y Kelly J. Temporary liver support: Theory, practice, predictions. *Xeno* 1995, 3:63-67.

### Agradecimientos

\*La presente reseña ha sido realizada gracias al aporte intelectual de los siguientes sectores que integran un Grupo de estudio de sostén de pacientes en falla hepática fulminante:

- Servicio de Hemoterapia.
- Servicio de Cirugía Cardiovascular (Sección de asistencia circulatoria).
- Servicio de Clínica Médica (Sección de Hepatología y Sección Infectología).
- Servicio de Cirugía General.
- Grupo de Trasplante Hepático.
- Unidad de Terapia Intensiva.
- Unidad de Medicina Experimental.
- Servicio de Anestesiología.

## ATENEO ANATOMOCLINICO SERVICIOS DE ANATOMIA PATOLOGICA Y MEDICINA INTERNA

Dir. Margarita Telen y Dr. Marcelo Mayorga

(coordinadores del ateneo: Dr. María Guadalupe

Pallotta y Dr. Esteban Langlois

Ateneo N° 2 Año 1995

Médico Presentador : Dr. Marcelo Schepfler

Médico Comentarista : Dr. Julio Di Troia

A. Patológica: Dra. Silvia Christensen

Presentación del caso:

Paciente de sexo femenino de 70 años de edad, sin antecedentes de HTA, diabetes, ni alergias que presente el 9/3/95 en vía pública con posterior dolor e importante funcional en miembro inferior derecho, internándose en el Servicio de Ortopedia, con diagnóstico de fractura de cuello de fémur derecho.

Al examen físico presentaba: TA: 132/80 mmHg; frecuencia cardíaca: 80 x; temperatura axilar: 37 C. frecuencia respiratoria: 14 x; fémur 3 nudos en 4 focos; pulso periférico presentes; vértice en miembros inferiores; buena curvatura de arco dorsal; abdomen blando, indoloro sin visceromegalias; testigos osteotendinosos conservados, sin signos de foco neurológico.

El laboratorio mostro: Hematocrito: 37%, Globulos blancos: 8000/mm<sup>3</sup>; eritrosedimentación: 12 mm en la 1<sup>ra</sup> hora; tiempo de coag: 80% KPTT: 45".

\* jefe del servicio de A. Patológica, \*\* jefe del servicio de Cirugía  
Médica, \*\*\* jefe de la Sección de Oncología, Servicio de Cirugía  
Médica, \*\*\*\* Médico del Servicio de Clínica Médica  
Hospital Italiano de Buenos Aires, Casario 1600 Cas. Fed. (1181)  
Dr. A. Argibay

---

# ATENEO ANATOMOCLINICO SERVICIOS DE ANATOMIA PATOLOGICA Y MEDICINA INTERNA

---

**Dra. Margarita Telenta\* y Dr. Marcelo Mayorga\*\***

**Coordinadores del ateneo: Dra. María Guadalupe**

**Pallotta\*\*\* y Dr. Esteban Langlois\*\*\*\***

**Ateneo N°2 Año 1995**

**Médico Presentador : Dr. Marcelo Schapira**

**Médico Comentador : Dr. Julio Di Troilo**

**A. Patológica: Dra. Silvia Christiansen**

### Presentación del caso:

Paciente de sexo femenino de 70 años de edad, sin antecedentes de HTA, diabetes, ni alergias que presenta el 9/2 caída en vía pública con posterior dolor e impotencia funcional en miembro inferior derecho, internándose en el Servicio de Ortopedia, con diagnóstico de fractura de cuello de fémur derecho.

Al examen físico presentaba: TA: 135/80 mmHg; frecuencia cardíaca: 80 x'; temperatura axilar: 37 C; frecuencia respiratoria: 14 x'; lúcida; 2 ruidos en 4 focos; pulsos periféricos presentes; várices en miembros inferiores; buena entrada de aire bilateral; abdomen blando, indoloro sin visceromegalias; reflejos osteotendinosos conservados, sin signos de foco neurológico.

El laboratorio mostraba: Hematocrito: 37%; Glóbulos blancos: 8900 mm<sup>3</sup>; eritrosedimentación: 15 mm en la 1<sup>ra</sup> hora; tiempo de quick: 80%; KPTT: 45";

---

\* Jefe del servicio de A. Patológica; \*\* Jefe del servicio de Clínica Médica; \*\*\* Jefe de la Sección de Oncología. Servicio de Clínica Médica; \*\*\*\* Médico del servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

glucemia: 118 mg/dl; uremia: 36 mg/dl; creatinina: 0.80 mg/dl; Na: 140 meq/l; K: 3.9 meq/l.

ECG: ritmo sinusal, eje de hemibloqueo anterior izquierdo.

Durante su evolución pre-quirúrgica presentó registros de hipertensión arterial (máxima: 200/130) siendo medicada con nifedipina.

El 14/2 se lleva a cabo cirugía de colocación de prótesis con previa profilaxis antibiótica comenzando posteriormente con AAS: 500 mg/día y rehabilitación kinésica, sentándose al borde de la cama al tercer día del postoperatorio. Presentó dos episodios de globo vesical que requirió sondaje intermitente.

El 22/2 fue medicada con norfloxacin y ceftriaxona.

El 23/2 presentó disnea súbita y paro cardiorrespiratorio que no responde a sistemática de recuperación.

### Discusion

**Dr. Julio Jorge Di Troilo**

Con el aumento de la expectativa de vida cada vez son más los pacientes de edad que se presentan en los ateneos anatomoclínicos, debiendo los clínicos estar alerta sobre formas de presentación atípica de las enfermedades en este grupo etario.

La cadena de eventos que finalmente lleva a la muerte a esta paciente de 70 años comienza por una caída. La sexta causa de muerte en las personas mayores de 65 años son los accidentes, la mayor parte producidos por caídas. Un reciente trabajo realizado por nosotros en una población ambulatoria de 667 pacientes, el 65,1 % de los accidentes fueron caídas, ocurriendo éstas mayormente en el hogar y vecindario de los pacientes. La mortalidad relacionada a las caídas es alta en este grupo etario (18/100.000 vs 2.7/100.000 en < 65 años), con una prevalencia realmente alta en aquellos mayores de 85 años (131,2/100.000). La morbilidad que generan las caídas son realmente importantes, además de la pérdida de confianza que genera en el paciente, un 3 a 6% termina en una fractura; la prevalencia de fractura de cadera en mayores de 85 años es de 29/1000, generando gastos en US\$ por 7000 millones de dólares en 1980. Debido entonces a los enormes gastos que genera este evento "The National Institute on Aging"(NIA) y "The National Center for Nursing Research"(NCNR) se han unido para apoyar y coordinar una serie de ocho estudios donde se evalúan

el grado de cumplimiento y eficacia en la prevención de diversos abordajes, en definitiva tendientes a disminuir los gastos de las complicaciones que generan las caídas.

Es nuestro deber como internistas o geriatras ante un paciente que se presenta por una caída, saber si se trata de un hecho accidental (factores extrínsecos) o bien de la manifestación de una enfermedad hasta ese momento oculta (factores intrínsecos). Estos últimos predominantes en las personas de mayor edad, siendo muchas veces de difícil solución por la coexistencia de múltiples condiciones. A propósito de ello, Lorenzo Rubinstein en el Hogar Hebreo de los Angeles sobre un grupo de pacientes que denominó de intervención realizó una serie de actividades programadas de tipo kinésico y los comparó con un grupo control. Si bien hubo en el primer grupo una disminución en las reinternaciones comparados con el segundo grupo, no se produjo en forma significativa una disminución en la incidencia de caídas.

Desconocemos en este caso las circunstancias por la cual ocurrió el accidente, si tuvo algo que ver con la causa final de muerte y pudo haberse evitado; lo cierto es que sufre una fractura de cadera intervenida quirúrgicamente cinco días después del accidente y fallece 14 días luego del ingreso como consecuencia de una muerte súbita (MS).

Se puede definir a la MS como a la muerte natural caracterizada por pérdida brusca de la conciencia dentro de la hora de comenzado los síntomas en una persona con enfermedad cardíaca conocida o no, pero en quienes el modo y tiempo de muerte no son esperados. Antes de hablar sobre las probables causas de muerte de la paciente me gustaría desarrollar cuales son los predictores de mala o buena evolución de MS en este grupo etario. Recientemente Donald Tresch en Wisconsin realizó dos trabajos, sobre las chances y predictores de resucitación en pacientes mayores de 65 años. El primero de ellos sobre una población de 196 pacientes pertenecientes a 68 geriátricos, 10 (5%) sobrevivieron al alta hospitalaria; la fibrilación ventricular y el presenciar el paro cardiorespiratorio fueron predictores de mejor pronóstico. El segundo trabajo realizado en un hospital de agudos, la fibrilación ventricular y la presencia de enfermedad coronaria, y no así la edad se correlacionaron también a una mejor chance de ser resucitados. Es importante considerar que cada vez más son los pacientes dados de alta más precozmente de los hospitales hacia los terceros niveles, por lo tanto estos deberían contar con

una estructura más compleja (por Ej desfibriladores).

La paciente en discusión pese a tener predictores para una exitosa resucitación por algún evento que trataré de explicar no respondió a dichas maniobras. El primer diagnóstico a considerar, es el tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo, apoyados en el tipo de operación sumamente embolígena y el hecho de no recibir profilaxis con heparina o dicumarínicos. El 40 a 60% de pacientes operados de cadera padecen trombosis venosa profunda (TVP) (10 a 20% TVP proximal) con un 5% de TEP sintomático. La única droga que recibió la paciente fue aspirina; justamente esta droga en un estudio de metaanálisis realizado por Thoms Imperiale recientemente fue la única que no demostró eficacia para reducir episodios de TVP y TE. La compresión neumática, warfarina, dextran, heparina de bajo peso molecular y cálcica redujeron los episodios de TVP, pero la heparina de bajo peso molecular fue la única que además redujo el TEP. Sin embargo pese a la abrumadora evidencia que la profilaxis con anticoagulantes reducen esta terrible complicación, los traumatólogos, especialmente en nuestro país, son renuentes a su utilización. A propósito de ello, una encuesta realizada en el exterior, un 28 % de traumatólogos no utilizó ningún tipo de profilaxis, no porque dudaran de su eficacia, sino por temor a sus complicaciones hemorrágicas. Por eso sería vital un encuentro multidisciplinario que aclare este controvertido tema.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es el segundo diagnóstico a considerar. Tenemos dos factores de riesgo importante para cardiopatía isquémica: la edad y el antecedente posible de hipertensión arterial. Con respecto a este último factor de riesgo, si bien a través del interrogatorio no se refirió hipertensión arterial, debemos presuponer que por la crisis hipertensiva que tuvo durante la internación realmente padecía de hipertensión arterial. Es bien sabido que la MS es una de las formas de presentación del infarto agudo de miocardio.

Otros diagnósticos menos probables son: shock séptico; la paciente recibió antibióticos por una presunta infección urinaria. Que un shock séptico se haya manifestado de esta forma realmente no es para nada habitual. La paciente no estaba anticoagulada, ni padecía de enfermedades neoplásicas o cursaba un infarto para pensar en taponamiento cardíaco (entre el 4 y 6 día del inicio del IAM). También podemos desechar por el cuadro clínico al aneurisma disecante de aorta y a la miocarditis.

No se puede descartar como causa de la MS a una arritmia ventricular maligna como una complicación de una enfermedad coronaria oculta. La paciente no recibía drogas proarrítmicas frecuentemente indicadas en este grupo etario: antidepresivos, fonotiacinas y antiarrítmicos.

En síntesis creo que el diagnóstico más probable es el de troboembolismo pulmonar masivo no debiéndose descartar tampoco la posibilidad de un infarto agudo de miocardio, sin embargo, independientemente del diagnóstico final lo más importante es que este ateneo nos sirva para evaluar algunas conductas médicas.

### Anatomía Patológica:

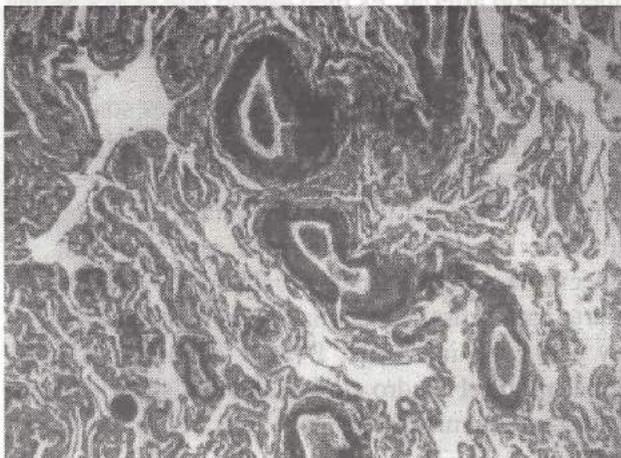
#### Block Tóraco-Abdominal (no se eviscera cerebro)

Los hallazgos más importantes se localizaron en el sistema cardio-respiratorio. Los pulmones macroscópicamente no presentaron signos de TEP masivo.

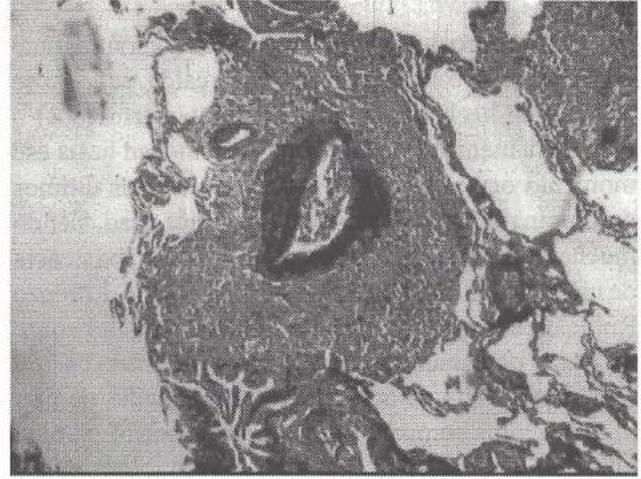
Las pleuras mostraron marcada antracosis lo mismo que el parénquima pulmonar.

En pulmón se observaron los vasos arteriales con marcado engrosamiento de sus paredes. La lesión consiste en hipertrofia de la túnica media e hiperplasia intimal (Foto 1). Se observa además fibrosis concéntrica perivascular signos todos ellos de hipertensión pulmonar (HTP) severa (Foto 2). En algunos casos las luces disminuyen y en otros se hallaron dilatadas. En sectores la fibrosis concéntrica perivascular es

**Foto 1 : Cortes histológicos del pulmón muestran hipertrofia medial y fibroelastosis con engrosamiento de la íntima (Tricómico de Masson + fibras elásticas 10X)**



**Foto 2: Corte histológico de pulmón que muestra fibrosis concéntrica perivascular. (Tricómico de Masson + Fibras elásticas 10X)**

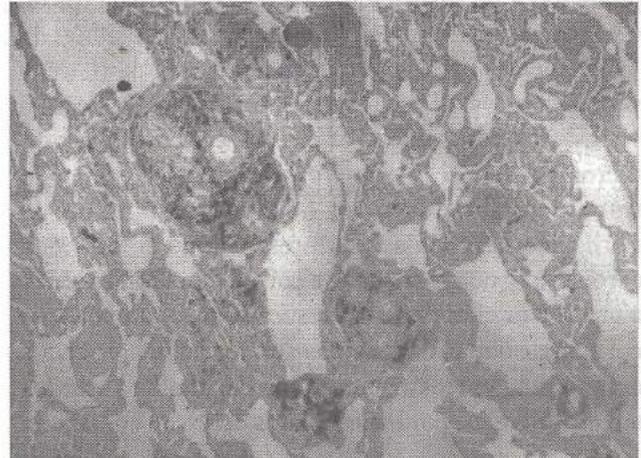


pronunciada con macrófagos cargados de hemosiderina como consecuencia de hemorragias asociadas a la HTP constituyendo nódulos sideróticos (Foto 3).

El lóbulo inferior izquierdo mostró un área subpleural de infarto hemorrágico de 3 cm. de diámetro que por su tamaño no justifica la muerte y es causado por el cuadro de HTP severa subyacente. además el parénquima pulmonar presentó sectores de enfisema (20% del parénquima).

La aorta y sus ramas mostraron ateromatosis severa grado III/IV con placas confluentes y calcificación. Las coronarias también mostraron signos de ateromatosis con con marcada oclusión de la luz en la descendente anterior y descendente posterior. Se observó un corte de esta última con ateromatosis severa

**Foto 3 : Corte histológico del pulmón muestra macrófagos cargados de hemoiderina de deposición perivascular como consecuencia de hemorragias asociadas a HTP (Hierro; 2,5X)**



y oclusión del 60% a 70% de la luz por engrosamiento intimal con fibrosis intimal y macrófagos espumosos.

El corazón pesaba 170 grs. El ventrículo derecho en su pared posterior presentó una extensa área (2 cm. de diámetro) de infarto antiguo cicatrizal transmural y un área de infarto agudo subendocárdico que no presenta una extensión suficiente para provocar muerte súbita, pero sumada a la severa patología pulmonar subyacente, la explica perfectamente. el ventrículo izquierdo pesentó hipertrofia midiendo 1,9 cm. de espesor (N. hasta 1,5 cm.)

Dianóstico anatomopatológico:

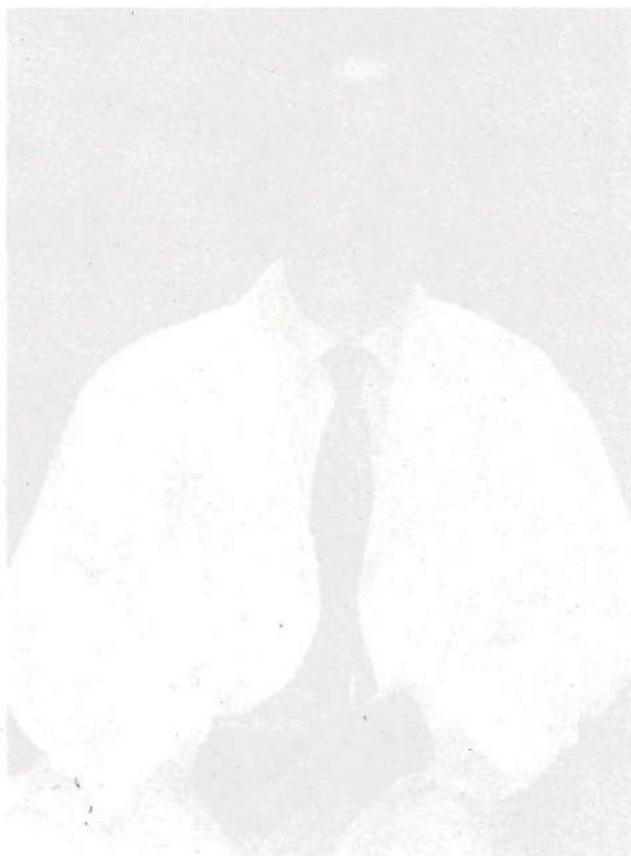
- 1) Hipertensión pulmonar crónica
- 2) Infarto hemorrágico pulmonar en lóbulo inferior izquierdo.
- 3) Enfisema pulmonar.
- 4) Ateromatosis severa aórtica y coronaria.
- 5) Infarto cicatrizal transmural de miocardio en ventrículo derecho.
- 6) Infarto agudo subendocárdico en pared posterior de ventrículo derecho.
- 7) Esófago de Barret.
- 8) Colecistitis crónica litiásica.
- 9) Hiperplasia nodular de tiroides.
- 10) Pólipo endometrial y atrofia quística de endometrio.

### Bibliografía:

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwall E. Heart disease: a text book of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 756-789.
2. Imperiale T and Speroff I. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. JAMA 1994; 271: 1780-1784.
3. Isaacs C et al. Age associated risk of prophylactic anticoagulation in the setting of hip fracture. Am J Med 1994; 96: 487-492.
4. King M. Preventing deep venous thrombosis in hospitalized patients. Am Fam Physician 1994; 49: 1389-1396.
5. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low-molecular-weight heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. Lancet 1992; 340: 152-156.
6. Triplett D. Low-molecular-weight heparins. Is smaller better? Arch Intern Med 1993; 153: 1525-1526.
7. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic risk factors (THRIFT) Consensus Group. BMJ 1992; 305: 567-574.
8. Ory M, et al. Frailty and injuries in later life: the FICIT trials. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 283-296.
9. General principles of anging nemography of agine geriatrics review syllabus. Beck. J. Editor 1992.
10. Tresch D, et al. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in nursing homes: can we predict who will benefit? Am J Med

1993; 95: 123-130.

11. Tresch D, et al. Cardiopulmonary resuscitation en elderly patients hospitalized in the 1990's: a favorable outcome. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 137-141.



---

## Homenaje al Dr. Carlos Giannantonio

---



El Dr. Carlos Giannantonio, tuvo una relación muy importante con este Hospital.

Esta fue su casa durante sus últimos 20 años y aquí desarrolló durante ese tiempo, sus experiencias más ricas e intensas. Aquí se alegró, se apenó, se entusiasmó, soñó y cumplió con proyectos que le dieron ilusiones, alegrías y disgustos, en fin, vivió entre nosotros, con todo lo que esta palabra significa.

Siempre estuvo ligado con Instituciones Hospitalarias, como el Hospital de Niños, lugar en que nos conocimos muchos de los que fuimos parte del Hospital Italiano.

Dos experiencias significativas para él fueron: su residencia en EE.UU.; y su

incursión por Santiago del Estero.

Cada uno de estos lugares fueron para él una instancia única y rica de recuerdos. Pero fue el Hospital Italiano, el que finalmente le dió, por muchos años todo lo que para alguien que pasa la mayor parte de su tiempo en el Hospital es tan valioso: la posibilidad de investigar, hacer docencia, trabajar, además de las tantas cosas de todos los días.

Era un hombre extraordinario, pero tímido, manifestaba su amor a los demás a través de los hechos, más que de las palabras. El hecho esencial hacia el Hospital fue su extraordinario respeto por la institución, por lo que éste representa para la comunidad.

Creo por fin que, entre nosotros, los de este Hospital, hemos tenido el privilegio inmenso de tener, tal vez, al más importante de los Pediatras de este siglo.

Dr. Alvarez Bayon

# Indice Volumen 15 Año 1995

## Indice de Autores

- Aleman R**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Almada G**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Althabe F**  
Inducción farmacológica de la madurez fetal, 15(2); p. 15
- Argibay P**  
Editorial, 15(2); p. 4  
Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17
- Barcán L**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Belloso W**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Bujas MA**  
Impacto de los programas de trasplante (Tx) en la actividad transfusional del Hospital Italiano de Buenos Aires (1948-1995), 15(2); p. 30
- Cagide A**  
El infarto y los megaestudios, 15(1); p. 5
- Christiansen S**  
Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36
- Clara L**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- De Cicco L**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- De la Torre E**  
Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25
- Di Trolío J**  
Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36
- Dorn V**  
Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25
- Fustiñana C**  
Editorial, 15(1); p. 4  
Editorial, 15(3); p. 4
- Galdame O**  
Evaluación hemodinámica de la hipertensión portal, 15(2); p. 10
- Langlois E**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Lastiri JM**  
Eritropoyetina, 15(3); p. 12  
Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12
- Lizzi A**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Luna D**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Marchetti M**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Marcó del Pont J**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Mastai R**  
Evaluación hemodinámica de la hipertensión portal, 15(2); p. 10
- Michelángelo H**  
Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25
- Motto A**  
Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12
- Nuñez FA**  
Impacto de los programas de trasplante (Tx) en la actividad transfusional del Hospital Italiano de Buenos Aires (1948-1995), 15(2); p. 30
- Paiva N**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Pallotta MG**  
Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12
- Quirós R**  
Infección asociada a catéteres vasculares, viejos problemas y nuevos conceptos, 15(3); p. 5  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Rodríguez V**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Rozeneck M**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Schapira M**  
Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36
- Slepoy AS**  
Impacto de los programas de trasplante (Tx) en la actividad transfusional del Hospital Italiano de Buenos Aires (1948-1995), 15(2); p. 30
- Soliño M**  
Apoptosis, 15(2); p. 5
- Stern L**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Talamoni H**  
Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17
- Varela MS**  
Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12
- Verge D**  
Las células NK y su rol en trasplantes, 15(2); p. 35

## Indice de Materias

### ANEMIA

Eritropoyetina, 15(3); p. 12

### APOPTOSIS

Apoptosis, 15(2); p. 5

### CADERA

Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12

### CANCER

Eritropoyetina, 15(3); p. 12

### CANCER DE HUESO

Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12

### CATETERES VESICALES véase **SONDA A PERMANENCIA**

### CATETERIZACION URINARIA véase **SONDA A PERMANENCIA**

### CELULAS KILLER NATURALES

Las células NK y su rol en trasplantes, 15(2); p. 35

### CELULAS NK véase **CELULAS KILLER NATURALES**

### CIRCULACION EXTRACORPOREA

Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17

### DETOXIFICACION POR ABSORCION

Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17

### EMBOLIA PULMONAR

Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25

Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36

### ENCEFALOPATIA HEPATICA

Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17

### ENCUESTAS DE FRECUENCIA DE ENFERMEDADES véase **ESTUDIOS TRANSVERSALES**

### ESTUDIOS TRANSVERSALES

### ENSAYOS CLINICOS ALEATORIOS véase **ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS**

### ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIOS

El infarto y los megaestudios, 15(1); p. 5

### ERITROPOYETINA

Eritropoyetina, 15(3); p. 12

### ESTUDIOS DE PREVALENCIA véase **ESTUDIOS TRANSVERSALES**

### ESTUDIOS MULTICENTRICOS

El infarto y los megaestudios, 15(1); p. 5

### ESTUDIOS TRANSVERSALES

Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17

### FRACTURAS DE CUELLO DE FEMUR/cirug

Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36

### HEMODYNAMICA

Evaluación hemodinámica de la hipertensión portal, 15(2); p. 10

### HEPATITIS B

Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25

### HEPATOCARCINOMA

Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25

### HEPATOPATIAS

Ateneo anatomoclínico N° 1, 15(2); p. 25

### HIPERTENSION PORTAL

Evaluación hemodinámica de la hipertensión portal, 15(2); p. 10

### HIPERTENSION PULMONAR

Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36

### INFARTO DEL MIOCARDIO

El infarto y los megaestudios, 15(1); p. 5

## INFECCION HOSPITALARIA

Infección asociada a catéteres vasculares, viejos problemas y nuevos conceptos, 15(3); p. 5

Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17

## INFECCIONES EN HOSPITALES véase **INFECCION HOSPITALARIA**

## INFECCIONES NOSOCOMIALES véase **INFECCION HOSPITALARIA**

## INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE véase **ENCEFALOPATIA HEPATICA**

## MADUREZ DE LOS ORGANOS FETALES/ef drogas

Inducción farmacológica de la madurez fetal, 15(2); p. 15

## MADUREZ FETAL FUNCIONAL véase **MADUREZ DE LOS ORGANOS FETALES**

## METASTASIS

Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12

## MUERTE SUBITA

Ateneo anatomoclínico N° 2, 15(3); p. 36

## ORGANOS ARTIFICIALES

Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17

## PERFUSION

Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17

## PULMON/embriol

Inducción farmacológica de la madurez fetal, 15(2); p. 15

## RESPIRACION ARTIFICIAL

Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17

## RODILLA

Metástasis en cadera y rodilla, 15(1); p. 12

## SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA/terapia

Inducción farmacológica de la madurez fetal, 15(2); p. 15

## SONDA A PERMANENCIA

Infección asociada a catéteres vasculares, viejos problemas y nuevos conceptos, 15(3); p. 5

Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17

## TRANSFUSION SANGUINEA

Impacto de los programas de trasplante (Tx) en la actividad transfusional del Hospital Italiano de Buenos Aires (1948-1995), 15(2); p. 30

## TRANSPLANTE

Las células NK y su rol en trasplantes, 15(2); p. 35

## TRANSPLANTE DE HIGADO

Falla hepática fulminante, métodos de soporte artificial, 15(3); p. 17

## TRANSPLANTE DE ORGANO

Impacto de los programas de trasplante (Tx) en la actividad transfusional del Hospital Italiano de Buenos Aires (1948-1995), 15(2); p. 30

## VENTILACION MECANICA véase **RESPIRACION ARTIFICIAL**

## VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

Vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias, estudios sistematizados de prevalencia (1993-1994), 15(1); p. 17



# INSTRUCCIONES PARA AUTORES

Nexo Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires, publica trabajos relevantes a la medicina y áreas estrechamente relacionadas. Los artículos de investigación clínica, revisiones y actualizaciones podrán ser de autores pertenecientes y no pertenecientes al Hospital Italiano de Bs. As.

Estas indicaciones concuerdan con el: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (El documento completo fue publicado en N Engl J Med 1991; 324: 424-28).

Todos los trabajos se presentarán mecanografiados, en hojas de tamaño carta y en un disket con el texto del trabajo generado por un procesador de textos. Los mismos deberán ser enviados con una carta de presentación adjunta dirigida a: Editor Director Dr.: Carlos Fustiñana, Biblioteca Central, Gascón 450 (1181) Cap. Fed.. Esta deberá indicar en qué sección de la revista desean que sea publicado el artículo, el nombre, la dirección postal, número de teléfono y fax del autor responsable. Dicha carta deberá estar firmada por todos los autores.

Los trabajos serán sometidos, antes de su publicación, a revisión editorial y/o revisión por pares (peer review). Se considerarán para su publicación las siguientes categorías:

**A) TRABAJOS ORIGINALES:** Son comunicaciones de trabajos originales. Estos, en principio, no deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congreso) ni estar considerados para publicación en otra revista. En caso de que parte o todo el trabajo haya sido previamente publicado, junto con la copia presentada, deberá enviarse una copia de la publicación.

Los trabajos originales deberán mantener el siguiente ordenamiento:

**1. Página Inicial:** incluirá el título del trabajo; y en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras un título abreviado de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas; apellido e iniciales del autor (es), cargo académico, servicio e institución a la que pertenecen, institución en la que se realizó el trabajo; nombre y dirección del autor a quien se debe enviar la correspondencia y solicitud de separatas.

**2. Resúmenes: en español e inglés.** Acompañarán al trabajo por separado y no deberán exceder las 250 palabras. Deberán mantener el siguiente ordenamiento: Introducción/Objetivo, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones. Al pie de cada resumen deberán figurar 3 a 10 palabras claves que son terminos esenciales dentro del artículo que se destinan a emplearse como coordenadas de búsqueda bibliográfica y para la elaboración de los índices de las propias revistas.

**3. Texto:** será redactado de acuerdo con la siguiente secuencia: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. Se deberán utilizar las unidades de medidas convencionales. Para las drogas se deberán utilizar los nombres genéricos. Las abreviaturas deben definirse la primera vez que se mencionan.

**4. Agradecimientos:** cuando se lo considere necesario y en

relación a personas y/o instituciones

**5. Referencias:** deberá contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquél. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis ( ) en el texto (no en las referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de todos los autores (si son hasta seis), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de seis indicar los tres primeros y agregar "et al."; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:); y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), punto (.). Título del libro, punto (.). Número de la edición si no es la primera y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (,). Año de la publicación, dos puntos (:). Número del Volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;); Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro.

**6. Material Gráfico:** los gráficos, tablas, fotos y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto y se realizarán en hojas por separado de tamaño carta e impresión de calidad láser o similar. Estos deberán llevar un título y leyenda; (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) en hoja separada. Las fotos de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y una flecha que indique la orientación (ej.: arriba); para aquellas fotos que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto a el original deberá incluirse la foto original y una breve explicación de la modificación realizada.

**7. Tablas:** las tablas deberán estar numeradas según el orden en que son citadas en el texto. Cada tabla deberá presentarse en una hoja separada, constará de un título y si se utilizan abreviaturas deberán definirse en una nota al pie de la tabla.

**B) TRABAJOS DE ACTUALIZACION Y REVISION:** son revisiones detalladas y críticas de temas relevantes.

**C) CARTAS A EL EDITOR:** estarán referidas a los artículos publicados, comunicaciones breves de casos clínicos o cualquier otro tópico de interés general médico, incluyendo sugerencias y críticas.

Deben prepararse de la misma forma que los trabajos, procurando que la extensión no exceda las 500 palabras, podrán adjuntarse una tabla y una figura. Deberán incluirse las referencias que no excederán de diez.

**D) EDITORIALES:** aunque generalmente serán solicitadas, se invita a los autores a discutir posibles tópicos con el editor. La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores. No se devuelven los originales una vez publicados.

# El Departamento de Docencia e Investigación Informa CURSOS 1996

## Unidad de Medicina Experimental

### 1<sup>ER</sup> Anuncio cursos 1996

- ✓ TRANSPLANTE DE CELULAS Y TERAPIA GENICA
- ✓ BIOLOGIA MOLECULAR PARA MEDICOS ASISTENCIALES
- ✓ INMUNOLOGIA CLINICA (orientada a trasplantes)
- ✓ FUNDAMENTOS DE INVESTIGACION EXPERIMENTAL

Aquellos interesados en recibir información acerca de los cursos, llamar al interno 8914 (S<sup>ra</sup>. Larisa) o interno 8229 (Sr. Luis).

Desde fuera del Hospital T.E.: 981-1537; 981-1310 (internos correspondientes)

Fax: 958-2200

Dirección electrónica:

Pablo@hiexper.biocom.com

## Abril

### Marketing Básico para Médicos

Organiza FEIAS

### Auditoría Médica

Organiza FEIAS

### Superior de Auditoría Médica

Organiza FEIAS

## Superior de Administración para Profesionales de la Salud

Organiza FEIAS

### Negociación

Organiza FEIAS

### Básico de Arancelamiento y Facturación de Prestaciones Asistenciales

Organiza FEIAS

## Mayo

### Atención Inicial en Trauma Pediátrico

Organiza Dr. Iñon

### Básico de Arancelamiento y Facturación de Prestaciones Asistenciales

Organiza FEIAS

### Intensivo de Auditoría Médica

Organiza FEIAS

## Junio

### Atención Inicial en Trauma Pediátrico

Organiza Dr. Iñon

## Informes

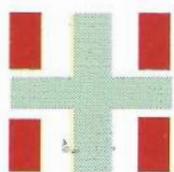
Secretaría del Departamento de Docencia e Investigación

Gascón 450 Cap. Fed. (1181)

T.E.: 981-5724

Lunes a Viernes de 8:30 a 13:00 y 14:00 a 16:00





1 vez al día... Actúa las 24 horas del día

# NOVACEF®

Cefixima



EN

BRONQUITIS

OTITIS MEDIA

AMIGDALITIS

FARINGITIS

CISTITIS

24 HORAS  
DE POTENCIA



PRESENTACION: NOVACEF comprimidos recubiertos:  
Envases con 4 y 8 comprimidos ranurados conteniendo 400 mg.  
NOVACEF polvo para preparar suspensión oral:  
Envase conteniendo polvo para reconstituir 30 ml y dosificador.  
Envase conteniendo polvo para reconstituir 60 ml y dosificador.

 **Fujisawa**

Elaborado bajo licencia de  
Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japón

Gador 

Al Cuidado de la Vida