

La profilaxis con sellado de gentamicina de las ramas del catéter venoso central crónico tunelizado no causa resistencia bacteriana

J. Fernández-Gallego, M. Martín, E. Gutiérrez, C. Cobelo, P. Frías, C. Jironda, P. Hidalgo, T. Jiménez

Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga

Nefrología 2011;31(3):308-12

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10257

RESUMEN

Introducción: La profilaxis con sellado de gentamicina de las ramas del catéter venoso central tunelizado en hemodiálisis crónica disminuye la morbimortalidad infecciosa bacteriana asociada a la bacteriemia del catéter. **Objetivo:** Valorar en un estudio prospectivo observacional de siete años de duración de 101 pacientes en hemodiálisis crónica con catéter tratados con profilaxis la aparición de resistencia bacteriana al antibiótico en gérmenes habitualmente sensibles a su acción. **Material y métodos:** Protocolo de asepsia universal en el manejo del catéter. Sellado intraluminal de las ramas posdiálisis con gentamicina 5 mg/rama + heparina sódica al 1%, monitorizando su nivel valle en sangre y modificando la dosis por un protocolo establecido. El diagnóstico de bacteriemia se basa en criterios habituales. **Variables principales estudiadas:** Diagnóstico por el servicio de bacteriología de resistencia bacteriana en gérmenes habitualmente sensibles a gentamicina. Diagnóstico de ototoxicidad clínica. **Variables secundarias:** Pacientes hospitalizados/bacteriemia; número de bacteriemias/catéter/1.000 días; mortalidad infecciosa y retirada del catéter/bacteriemia. Gérmenes causantes de bacteriemia. **Resultados:** **Variables principales:** No observamos resistencia de gérmenes sensibles al antibiótico, tampoco ototoxicidad clínica. La media en meses en que cada paciente está incluido en el estudio es de 23 (1-84). **Variables secundarias:** Hospitalizados por bacteriemia, tres casos (3%); número de pacientes con bacteriemias, 8; número de bacteriemias/catéter/1.000 días, 0,11; mortalidad infecciosa/bacteriemia, un paciente (1%); retirada del catéter/bacteriemia, dos casos (2%). Diagnosticado de endocarditis o espondilodiscitis, ningún pacien-

te. La media del nivel valle de gentamicina/paciente durante el estudio es de 0,17 µg/ml (0,05-0,31); la dosis media de sellado de gentamicina intraluminal/rama/paciente es de 3 mg (2-5), equivalente a 1,1-1,7 mg/ml según el volumen de la rama del catéter. **Conclusiones:** Este estudio prospectivo observacional de siete años de duración de 101 pacientes en hemodiálisis crónica con catéter venoso central tunelizado objetiva: 1) la profilaxis con sellado intraluminal de gentamicina de las ramas del catéter no causa resistencia bacteriana en gérmenes sensibles a su acción; 2) no se observa ototoxicidad clínica; 3) la profilaxis con dosis bajas de gentamicina administrada comparada con la mayor dosis empleada en otras investigaciones puede influir en que no aparezcan resistencia y ototoxicidad.

Palabras clave: Hemodiálisis. Catéter. Bacteriemia. Profilaxis. Gentamicina. Resistencia bacteriana a gentamicina.

Prophylaxis with gentamicin locking of chronic tunneled central venous catheter does not cause bacterial resistance

ABSTRACT

Introduction: Prophylaxis with gentamicin locking of chronic tunneled central venous catheter branches in chronic hemodialysis reduces bacterial infections and morbidity and mortality associated with catheter bacteremia. **Aim:** We undertook a 7-year, prospective, observational study involving 101 patients on chronic hemodialysis with catheters treated with prophylaxis to evaluate the appearance of bacterial resistance to the antibiotic in pathogens usually sensitive to its action. **Material and methods:** A protocol of universal asepsis in catheter management. Postdialysis intraluminal locking of the branches with gentamicin 5 mg/branch + 1% heparin sodium, monitoring

Correspondencia: Juan Fernández-Gallego
Servicio de Nefrología.
Hospital Carlos Haya. Málaga.
juan.fernandezgallego.sspa@juntadeandalucia.es

trough levels in blood and modifying the dose according to the established protocol. The diagnosis of bacteremia was based on usual criteria. The main study variables were: *Diagnosis for bacteriology department of bacterial resistance in pathogens sensitive to gentamicin. Diagnosis of clinical ototoxicity.* Secondary variables were: *Patients hospitalized/bacteremia; number of bacteremia/catheter/1000 days; infectious mortality and catheter withdrawal/bacteremia. Pathogens found in blood culture. Results:* Main variables: *We found no resistance of pathogens usually sensitive to the antibiotic. Nor was there clinical ototoxicity. The mean number of months each patient remained in the study was 23 (1-84).* Secondary variables: *Three patients (3%) were hospitalized due to bacteremia; number of bacteremias, 8; number of bacteremia/catheter/1000 days, 0.11; infectious mortality per bacteremia, 1 patient (1%); catheter withdrawal due to bacteremia, 2 (2%). No patients were diagnosed with endocarditis or spondylodiscitis. The mean trough level of gentamicin of each patient during the study was 0.17 µg/ml (0.05-0.31); the mean intraluminal gentamicin locking dose per branch was 3 mg (2-5), equivalent to 1.1-1.7 mg/ml/branch. Conclusions:* *This 7-year, prospective observational study of 101 patients on chronic hemodialysis with tunneled central venous catheters showed: 1) Prophylaxis with intraluminal gentamicin locking of the catheter branches does not cause bacterial resistance in pathogens sensitive to its action. 2) No clinical ototoxicity was seen. 3) Prophylaxis with the low-dose gentamicin administered compared with the greater doses used in other studies can influence the lack of appearance of resistance and ototoxicity.*

Keywords: Hemodialysis. Catheter. Bacteremia. Prophylaxis. Gentamicin. Gentamicin bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Está demostrada una asociación de mayor mortalidad de pacientes en hemodiálisis crónica (HD) tratados con catéter venoso central crónico tunelizado comparado a otros accesos vasculares¹⁻³; la bacteriemia relacionada con el catéter (BCVC) influye de manera importante en la morbimortalidad infecciosa bacteriana¹⁻⁴. En los pacientes en HD con catéter la BCVC se desarrolla desde un biofilm bacteriano en la superficie interna de las ramas del catéter que se genera en la flora bacteriana existente en la piel de la salida del mismo⁵. Estudios previos y metanálisis recientes demuestran la eficacia de la profilaxis con sellado intraluminal post-HD de las ramas del catéter con antibióticos, especialmente cefotaxima y gentamicina (G), en disminuir esta morbimortalidad⁶⁻¹⁶.

Las guías europeas sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la BCVC¹⁷ recomiendan su administración, pero subrayan la obligación de una asepsia universal estricta en su manejo. En nuestra unidad se trata con profilaxis de G desde julio de

2003 más la asepsia universal en cualquier procedimiento que manipule el catéter.

Objetivo

En un estudio prospectivo observacional de siete años de duración (julio de 2003-junio de 2010) de 101 pacientes en HD con catéter valoramos como objetivo principal si la profilaxis con sellado intraluminal post-HD de las ramas de éste con G causa resistencia bacteriana en gérmenes habitualmente sensibles al antibiótico y la aparición de ototoxicidad clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

En los siete años del estudio se dializaron en la unidad 298 pacientes. Con fístula arteriovenosa 142 y con catéter venoso central crónico tunelizado 156. Con catéter excluimos a 55 por permanecer en la unidad menos de un mes (37 fueron trasladados a otro centro, 16 fallecieron por su alta comorbilidad) y dos por tratamiento crónico con inmunosupresores y esteroides. Seguimos la evolución de 101 pacientes tratados con profilaxis superior a un mes. El catéter se implanta en la vena yugular interna derecha en la unidad de radiología vascular, excepto en cuatro casos en los que, por agotamiento de la red venosa, se implanta en la vena femoral derecha. La duración de la HD es de 3,5-5 horas, tres-cinco sesiones semanales, monitor con ultrafiltración controlada, dializado con bicarbonato. Algunos pacientes terminan el estudio antes de su conclusión, 50 por fallecer, siete por pasar a tener fístula, 10 por traslado a otro centro, y tres casos por trasplante renal; al concluir el mismo quedan 31 pacientes activos.

Asepsia universal

Cualquier procedimiento sobre el catéter se realiza según protocolo similar a datos publicados previamente^{17,18} por la enfermería de la unidad con la mayor asepsia.

Profilaxis

Sellado intraluminal post-HD con 5 mg de G + heparina sódica al 1%/rama/paciente. Para ello en el volumen total de cada rama (p. ej., 2 ml) una parte es la cantidad de G a administrar extraída de un vial de 20 mg de G y la otra parte es la dosis de heparina al 1%, protocolo que lleva a cabo la enfermería de manera aséptica. Para evitar la yatrogenia ótica se diseña un protocolo de control. Se mide semestralmente el nivel valle en sangre de G (valor normal 0,2-2 µg/ml). Si es mayor de 0,3-0,5 µg/ml disminuimos el sellado a 3 mg/rama/paciente de G; >0,5-2 mg/rama.

Diagnóstico de BCVC

Mejoría clínica en un paciente con fiebre tratado con antibióticos, con o sin retirada del catéter, siendo positivos los hemocultivos de sangre periférica extraída en el circuito sanguíneo de HD¹⁸, excluyendo otro foco de infección. De acuerdo con las guías NKF 2006 sobre el acceso vascular en HD¹⁹ establecemos también el diagnóstico de *BCVC posible*: mejoría clínica en un paciente tratado con antibióticos, con o sin retirada del catéter, hemocultivos negativos, excluido otro foco de infección.

Tratamiento de la BCVC

Se tratan los gérmenes grampositivos habitualmente con vancomicina 1 g la primera HD y 500 mg en HD consecutivas hasta 4 semanas, o si el antibiograma lo indica otro antibiótico; para gramnegativos el indicado en el antibiograma tres-cuatro semanas. Antes de llegar los hemocultivos tratamos con vancomicina a la dosis indicada + G (1 mg/kg de peso, 3 HD consecutivas). Los pacientes diagnosticados de BCVC tenían hemocultivos de sangre periférica positivos, excepto uno con hemocultivo negativo cuya clínica remitió al retirar el catéter.

VARIABLES PRINCIPALES ESTUDIADAS

Ototoxicidad

Clínica de hipoacusia o vértigos.

Resistencia bacteriana a G²⁰

Gérmenes habitualmente sensibles a G: grampositivos: *Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa negativo metilín sensibles. Gramnegativos: *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Providencia* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, etc. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de la G para estos gérmenes es ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$, que son los valores de referencia del servicio de bacteriología. La detección de resistencia la observamos en los resultados de hemocultivo y antibiograma donde se expresa el valor numérico del CMI para cada germen más la aparición de S (sensible) o R (resistente).

VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS

Nivel valle en sangre de G. Dosis del sellado intraluminal de G/paciente/rama. En estas dos variables expresamos la suma de las medias de todos los pacientes referida a ellas. Pacientes diagnosticados de BCVC; hospitalizados por BCVC; número de BCVC y germen causal; número de BCVC/catéter/1.000 días; mortalidad por BCVC, y reti-

rada del catéter por BCVC. Se determinan la media, la desviación estándar y el rango con el programa estadístico SPSS 11.0 para Windows.

RESULTADOS

VARIABLES PRINCIPALES

No se detecta en antibiograma resistencia bacteriana en los gérmenes habitualmente sensibles a la G; la CMI se sitúa en los niveles de ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$, excepto dos BCVC que eran causadas por *S. aureus* metilín resistente. En un paciente el hemocultivo era negativo, y la clínica de BCVC desapareció al retirar el catéter. Los hemocultivos realizados una semana después de concluido el tratamiento antibiótico son negativos en los pacientes diagnosticados de BCVC. Ningún paciente tuvo ototoxicidad clínicamente detectada. La media en meses que cada paciente permanece en el estudio es de 23 (1-84). Veintinueve pacientes son tratados con profilaxis >30 meses (un 29% del total), permaneciendo una media de 46 meses (31-84) cada uno de ellos en el estudio.

VARIABLES SECUNDARIAS

Edad, 68 ± 22 años (21-85); mujeres, 48 pacientes (47%); diabéticos, 33 pacientes (33%). La media por paciente del nivel valle de G es 0,17 $\mu\text{g/ml}$ (0,05-0,31), y se obtiene sumando todos los valores del nivel de cada uno de ellos. La media de sellado intraluminal de G/rama/paciente administrada es 3 mg (2-5), equivalente a 1,1-1,7 mg/ml/rama/paciente dependiendo del volumen de la rama según el tipo de catéter implantado, y representa la suma de todos los valores del sellado con G de cada uno. Pacientes diagnosticados de BCVC, siete (7%); hospitalizados por BCVC, tres (3%). Número de BCVC/catéter/1.000 días, 0,11. Mortalidad por BCVC, un paciente (1%); retirada del catéter por BCVC, 2 pacientes (2%).

No encontramos BCVC en los 4 casos tratados con catéter femoral. La retirada de éste es necesaria por recidiva de BCVC en un caso, y por presencia de hemocultivo negativo en otro caso cuya clínica remitió con esta medida. No hubo otras complicaciones de la BCVC (endocarditis, espondilodiscitis, etc.), excepto en el único paciente fallecido por sepsis. Número de BCVC, 8; por *S. aureus* 5; por *E. coli*, una; por *S. bovis*, una; hemocultivo negativo, un caso. El primer año se diagnosticaron 2 BCVC, el segundo dos, el tercero una, el cuarto una, el quinto una, el sexto una y el séptimo ninguna.

DISCUSIÓN

En estudios previos y en metanálisis recientes la profilaxis con sellado intraluminal post-HD de antibióticos de las ramas del catéter venoso central crónico tunelizado, entre ellos G,

disminuye la morbimortalidad infecciosa bacteriana relacionada con la BCVC (número de BCVC/catéter/1.000 días, mortalidad y hospitalización por BCVC)⁶⁻¹⁶ cuando se compara con pacientes con sellado intraluminal sólo con heparina. Algunos metanálisis demuestran que el sellado con G es la mejor opción comparada con otros^{14,15}, aunque se mantiene la duda de la aparición de resistencia bacteriana a gérmenes sensibles habitualmente al antibiótico. Al observar nuestros resultados hay que señalar lo publicado por Bearthar¹⁸ cuando hace referencia al valor de la calidad asistencial de una unidad de HD según el número de BCVC/catéter/1.000 días que obtiene cuando se aplica únicamente la asepsia universal, el resultado es excelente cuando el valor es ≤ 1 . En nuestro caso el empleo de la asepsia universal más la profilaxis con G consigue que el número de BCVC/catéter/1.000 días sea 0,11.

Aunque sin poder comparar con ningún estudio, en un plazo de siete años, conseguir una mortalidad, retirada del catéter y hospitalización por BCVC del 1, del 2 y del 3%, respectivamente, es un dato estimable conseguido por la profilaxis con G más asepsia universal, subrayando, además, la ausencia de endocarditis, espondilodiscitis, etc., a excepción del único paciente que falleció por sepsis. El germen más frecuente encontrado es *S. aureus*, dato que coincide con publicaciones previas^{17,18}; una paciente tuvo 2 BCVC por *S. aureus* meticilín resistente. Hay que destacar que 29 pacientes han sido tratados con profilaxis superior a 30 meses (el 29% del total), permaneciendo una media de 46 meses (31-84) cada uno de ellos en el estudio.

La ototoxicidad es una patología que debe valorarse cuando tratamos con sellado intraluminal de G^{7,10}. Nosotros la medimos clínicamente por la aparición de hipoacusia y/o vértigos. Se puede objetar que se deben realizar audiometrías, pero el beneficio de emplear tests audiométricos de rutina es cuestionable; se ha comprobado que la detección precoz de daño ótico con esta exploración y la suspensión posterior de G no evita que pueda progresar la patología, ya que la G permanece en la cóclea varios meses aunque no se administre, por lo que su uso en la práctica clínica no parece práctico²¹. En nuestro estudio no observamos ototoxicidad clínica en ningún paciente, dato que puede atribuirse al protocolo aplicado que consigue niveles valle bajos en sangre de G, con una media por paciente de 0,17 $\mu\text{g/ml}$ (0,05-0,31), y como consecuencia administrar una dosis baja de sellado con G por rama con una media de 3 mg/rama/paciente (2-5) equivalente a 1,1-1,7 mg/ml/rama/paciente, comparando a la dosis administrada en estudios previos^{7,9,22} que son mayores (Dogra⁷ administra 40 mg/ml/rama, McIntyre⁹ 5 mg/ml/rama, y Landry²² 4 mg/ml/rama). Esto debe influir en la toxicidad por la posibilidad de un menor «goteo» del antibiótico hacia el torrente sanguíneo desde las ramas del catéter.

La resistencia bacteriana a la profilaxis con sellado intraluminal de G es un punto de debate. La resistencia se debe definir por su aparición frente a gérmenes habitualmente

sensibles a su acción, siendo el valor del CMI un dato de referencia importante que aparece en el antibiograma proporcionado por bacteriología diagnosticando la sensibilidad o resistencia de un germen a un antibiótico. En nuestro caso, el CMI debe ser $\leq 4 \mu\text{g/ml}$, valor referido por el servicio de bacteriología acompañado de la palabra S o R; excepto la paciente con 2 BCVC por *S. aureus* meticilín resistente y el paciente con hemocultivo negativo, el resto de las BCVC eran sensibles a G.

Recientemente Landry²² ha observado en un estudio retrospectivo de cuatro años de duración (octubre de 2002 a septiembre de 2006), realizado con 1.410 pacientes con catéter en ocho unidades de HD tratados con profilaxis de G y con una dosis mayor que la administrada en nuestro estudio, que en el primer año disminuye la BCVC/catéter/1.000 días de 17 a 0,83. Desde el sexto mes se diagnostican 13 BCVC por estafilococo coagulasa negativo resistente a G. En el período de los 4 años restantes aparecen 11 BCVC más en 10 pacientes con cepas resistentes a G (siete por *E. faecalis*), con cuatro fallecimientos, dos casos de sepsis con ingreso en cuidados intensivos, y cuatro casos de endocarditis, por lo que se decide concluir con la profilaxis de G; se recomienda el empleo profiláctico de sellado de las ramas del CVC con medicación sin antibióticos.

En los últimos años está aumentando la prevalencia de pacientes en HD con catéter²³, lo que conlleva que aumenten el número de BCVC y las complicaciones que ésta causa en la salud del paciente en términos de morbimortalidad infecciosa y coste económico (mortalidad, hospitalización por endocarditis, espondilodiscitis, sepsis, retirada de catéter, antibióticos, etc.). La aparición de resistencia bacteriana a la profilaxis con G es preocupante cuando aparece en una unidad de diálisis²², pero el nefrólogo debe recordar que no disponemos actualmente de sustancias o medicamentos no antibióticos que sean eficaces, que no creen resistencia ni yatrogenia, para disminuir la frecuencia de BCVC; es evidente que si disminuimos la prevalencia de pacientes con catéter mejoramos el problema.

Además de con G, podemos sellar con otros antibióticos, como cefotaxima de manera preferente, o profilaxis tópica con antibióticos como mupirocina que han demostrado su eficacia en reducir la BCVC y sus complicaciones¹⁰⁻¹⁶. No debe olvidarse el empleo de una asepsia universal estricta en el manejo del catéter^{17,18,24}, que forma un binomio inseparable de la profilaxis para disminuir la morbimortalidad infecciosa bacteriana asociada a la BCVC. Nuestra experiencia desde julio de 2003 con el uso de profilaxis desde que un paciente ingresa en la unidad con sellado intraluminal post-HD de G con dosis más bajas (dosis que recomendamos emplear) a las administradas en otras unidades entre ellas las del estudio de Landry²² no objetiva resistencia bacteriana en gérmenes habitualmente sensibles a su acción, aunque no debe olvidarse el empleo de asepsia que siempre hemos practicado.

CONCLUSIONES

Este estudio prospectivo observacional de siete años de duración de 101 pacientes en HD crónica con catéter venoso central tunelizado observa: 1) la profilaxis con sellado intraluminal post-HD de las ramas con gentamicina no causa resistencia bacteriana en gérmenes habitualmente sensibles a su acción; 2) nuestro tratamiento tampoco causa ototoxicidad clínica, y 3) la profilaxis con dosis baja de G administrada (cuando se compara con la mayor dosis empleada en otras investigaciones) puede influir en que no aparezcan ni resistencia ni ototoxicidad.

IN MEMORIAM

Esta investigación está dedicada a la memoria de mi esposa, Pepa Anaya, que iluminó mi vida muchos años. Se apagó la luz y se fue la alegría de mi casa tan querida. Descansa en paz.

Juan Fernández-Gallego

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE, Leavey SF, Port FK. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60: 1443-51.
2. Pastan S, Michael Sousie J, Mc Clellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:620-6.
3. Fernández-Gallego J, López V, Martín MA, Toledo R. El catéter venoso central crónico tunelizado aumenta la mortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* 2005;25:720-1.
4. Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 2001;60:1-13.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.
6. Fernández-Gallego J, Alonso A, Suján S, Gutiérrez E. La profilaxis con gentamicina disminuye la morbi-mortalidad infecciosa bacteriana causada por el catéter venoso central permanente tunelizado. *Nefrología* 2007;27:228-30.
7. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irisk AB, Heath CH, Gollod HC, et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with of gentamicin and citrate: a randomized control study. *J Am Soc Nephrol* 2002;3:2133-9.
8. Hernández-Jaras J, García-Pérez E, Torregrosa E, Pons R, Calvo C, Serra M, et al. Seguimiento a largo plazo de catéteres permanentes en pacientes con dificultad en la obtención de un acceso vascular definitivo. *Nefrología* 2004;24:446-52.
9. McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, Fluch RJ. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 2004;66:801-5.
10. Saxena AK, Panhotra BR. Locking hemodialysis catheters with cefotaxime instead of gentamicin to avoid potential ototoxicity. *Kidney Int* 2005;67:2505-6.
11. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Al-Hafiz A, Naguib M, Venkateshappa CK, et al. Tunneled catheters outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 2006;70:1629-36.
12. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: A meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1666-72.
13. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 2008;51:233-41.
14. Jamey MT, Cooley J, Tonelli M, Manus BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR, Alberta Kidney Disease Network. Meta-analysis: Antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2008;148:596-605.
15. Yahav D, Rosen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2008;47:83-93.
16. Kannaiyan SR, Tarun B, Ruma D, Ranjit SH, MacLeod AM, Moore C, et al. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3763-74.
17. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros J, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT Plus* 2010;3:234-46.
18. Beathard GA, Urbanes A. Infection associated with tunneled hemodialysis catheter. *Semin Dial* 2008;21:528-38.
19. NKF K/DOQI Guidelines. Clinical practice guidelines for vascular access: Guidelines 7: Prevention and treatment of catheter and port complications. *Am J Kidney Dis* 2006;48(Suppl 1):S176-S247.
20. Gilbert DN. Aminoglycosides. En: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R (eds.). Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1995;279-306.
21. Negishi K, Efrati S, Eviatar E, Abramsohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007;72:359-64.
22. Landry DL, Braden GL, Gobeille SL, Haessler SD, Vaidya ChK, Sweet SJ. Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patients receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1799-804.
23. Gruss E, Portolés J, Caro P, Merino JL, López-Sánchez P, Tato A, et al. Los modelos de atención al acceso vascular condicionan resultados heterogéneos en los centros de una misma comunidad. *Nefrología* 2010;30:310-6.
24. Albalade M, Pérez García R, De Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, Mossé A, et al. ¿Hemos olvidado lo más importante para prevenir las bacteriemias en pacientes portadores de catéteres para hemodiálisis? *Nefrología* 2010;30:573-7.