

Infecciones asociadas a catéteres venosos centrales en la unidad de cuidado intensivo pediátrico

Infections associated with central venous catheters in the pediatric intensive care unit

FANNY GARCÍA LOBOGUERRERO¹

Forma de citar: García Loboguerrero F, Infecciones asociadas a catéteres venosos centrales en la unidad de cuidado intensivo pediátrico. Rev CES Med 2008;22(2):77-84

RESUMEN

Las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales (CVC), son una fuente importante de morbilidad, mortalidad y de aumento de costos en los pacientes pediátricos hospitalizados. Existen definiciones específicas para las infecciones relacionadas con los CVC en los niños. El tratamiento incluye retirar el catéter e instaurar un antibiótico según la epidemiología del hospital donde se detecta la infección y luego dirigir el tratamiento según los cultivos y antibiograma.

PALABRAS CLAVES

Catéter venoso central

Infecciones relacionadas a CVC

Infecciones nosocomiales

Cuidado intensivo pediátrico

¹ Peditra Hospital Pablo Tobón Uribe. Fellow Cuidado Crítico Pediátrico

Recibido: julio 15 de 2008. Revisado: octubre de 2008. Aceptado: octubre de 2008

ABSTRACT

Infections associated to central venous catheters (CVC), are a significant source of morbidity, mortality, and added costs for hospitalized pediatric patients. There are specific definitions for CVC related infections in children. Treatment includes removing the catheter and establishment of an antibiotic according to the epidemiology of the hospital where the infection is detected and subsequently directed treatment depending on the culture and antibiogram results.

KEY WORDS

*Central venous catheter
Catheter- related bloodstream infections
Nosocomial infections
Pediatric intensive care unit*

INTRODUCCIÓN

Los catéteres intravasculares son indispensables en la práctica clínica moderna, particularmente en las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP). Sin embargo, su uso coloca al paciente en riesgo de infecciones locales, bacteremias, tromboflebitis séptica, endocarditis y otras infecciones metastásicas (abscesos pulmonares, cerebrales, osteomielitis). De acuerdo con lo reportado por el Sistema de vigilancia de infección nosocomial de Estados Unidos (1) las bacteremias son la causa más frecuente de infección nosocomial en las UCIP (28 %), seguida por las neumonías asociadas al ventilador (21 %). Las UCIP tienen una de las tasas más altas de bacteremias asociadas a catéter venoso central: 6,6 por 1 000 días de catéter; sólo superadas por la unidades neonatales, 9,1 por 1 000 días de catéter en menores de 1000 gramos y en los pacientes quemados (2). La mayoría de las infecciones relacionadas con CVC son producidas por los *Staphylococcus coagulasa negativa* (38 %)

seguidas por los bacilos gram negativos (25 % y *Cándida* (9 %) (1,3-5). La mortalidad total atribuible a infecciones nosocomiales pediátricas ha sido estimada en 11 % (1).

Definiciones de las infecciones relacionadas a catéter

1. Infecciones locales

Colonización del catéter (definición microbiológica): aislamiento significativo en un segmento del catéter: cultivo cuantitativo mayor de 1000 unidades formadoras de colonias (ufc) o semicuantitativo mayor de 15 ufc (5,6).

Infección del sitio de entrada: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter; enrojecimiento o induración (mayor de 2 cm) y calor; sin salida de secreción purulenta (5,6).

Infección del túnel: signos locales de infección a lo largo del trayecto subcutáneo del catéter: enrojecimiento o induración (mayor de 2 cm), calor; sin bacteriemia asociada (5,6).

Infección del bolsillo: secreción purulenta en el bolsillo de un catéter implantable que puede o no estar asociado a drenaje espontáneo o necrosis de la piel subyacente; sin bacteriemia asociada (5,6).

2. Infecciones sistémicas

Bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión: Aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en el hemocultivo periférico, sin otro foco aparente de infección (5,6).

Diagnóstico definitivo de bacteriemia relacionada con el catéter (el catéter es la fuente probada de la infección). Debe estar presente uno de los siguientes criterios:

- Aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en el

hemocultivo extraído de una vena periférica y en un cultivo cuantitativo (mayor 1 000 ufc) o semicuantitativo (mayor de 15 ufc) de un segmento del catéter (5,6).

- Aislamiento del mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción superior o igual a 5:1, en las muestras extraídas a través de catéter respecto a las obtenidas por venopunción (5,6).
- Diferencia en el tiempo de positividad mayor de 2 horas entre el hemocultivo tomado por el CVC y el periférico (5,6).
- Aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en el hemocultivo extraído de una vena periférica y en un cultivo de pus del sitio de entrada del CVC (5,6).

Diagnóstico probable de bacteremia relacionada con el catéter (hay una alta probabilidad que el catéter esté infectado, pero no se reúnen todos los criterios para diagnóstico definitivo). Uno de los siguientes criterios debe estar presente:

- Sepsis clínica relacionada al catéter: cuadro clínico de sepsis (fiebre: temperatura mayor de 38°C, hipotensión, apnea o bradicardia) sin otro foco aparente de infección, con cultivo cuantitativo o semicuantitativo positivo de la punta o un segmento del catéter, en el que desaparece la sintomatología a las 48 horas de retirado el CVC, sin el inicio de nueva terapia antibiótica (5,6).
- Bacteremia (o fungemia): cuadro clínico de sepsis, en un paciente con CVC, sin otro foco aparente de infección, con al menos dos hemocultivos positivos, incluido uno periférico, sin cultivo de segmento del catéter, con microorganismos comensales de la piel (*Diphtheroides*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, *Staphylococcus coagulasa negativa* o micrococos). También se denomina bacteriemia primaria (5,6).

Diagnóstico posible de bacteremia relacionada con el catéter (no se puede decidir si la infección está o no relacionada con el catéter):

- Sepsis clínica relacionada al catéter: cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con cultivo cuantitativo o semicuantitativo positivo de la punta o un segmento del catéter, en el que desaparece la sintomatología después de retirar el CVC y la iniciación de terapia antibiótica (5,6).
- Bacteremia (o fungemia): cuadro clínico de sepsis en un paciente con CVC, sin otro foco aparente de infección, con al menos un hemocultivo positivo (periférico o por el catéter) con microorganismos comensales de la piel (*Diphtheroides*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, *Staphylococcus coagulasa negativa* o micrococos); sin cultivo de segmento del catéter. Llamada bacteremia primaria (5,6).

Factores determinantes del riesgo de infección

- Edad: Una pregunta relevante es si la edad está asociada o no con mayor o menor riesgo de infección relacionada a CVC. Casado-Florez y col. (7) no reportaron asociación entre la tasa de infecciones y la edad en un grupo de 272 niños (4 días-15 años) que fueran sometidos a cateterización de la subclavia. Dato y Dajani reportaron que los pacientes menores (1 a 4 años) tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones causadas por *Cándida* (8).
- Enfermedad de base: Las enfermedades subyacentes y comorbilidades favorecen el riesgo de infección, especialmente si el paciente es inmunosuprimido. Algunos estudios han demostrado que la neutropenia es factor de riesgo (9,10).
- Factores relacionados con la UCIP: La severidad de la enfermedad al ingreso, la ventilación mecánica, la presencia de otras infecciones nosocomiales, el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), la presencia de accesos intravasculares múltiples, el traslado del paciente por fuera de la UCIP, pueden influenciar el riesgo de infecciones asociadas a CVC (11-13).

- Tipo de catéter: Se asocian a menos infecciones los catéteres de teflón o poliuretano, los catéteres tunelizados y los implantables (5).
- Localización: En adultos, la inserción de catéteres en la vena subclavia se asocia a menor riesgo de infecciones relacionadas con el catéter, seguido por la vena yugular; mientras que la colocación femoral está asociada con alto riesgo, pero esto puede ser diferente en los niños. Varios estudios analizaron los factores de riesgo para infección temprana (dentro de los 45 días de aplicación), no encontraron asociación entre infecciones relacionadas a CVC y sitio de inserción (1, 3,14). Estos hallazgos se confirmaron en un meta-análisis en población pediátrica que comparaba catéteres venosos femorales con catéteres en otra ubicación. El estudio concluyó que el riesgo de desarrollar infecciones relacionada con CVC en estas localizaciones es comparable (3,7 % vs 3,0 % femoral vs no femoral, respectivamente) (15). Así, en contraste a la situación en adultos, la localización femoral no está asociada con mayor riesgo de infección en niños (4,16).
- Duración del CVC: El tiempo de inserción del catéter está estrechamente relacionado al riesgo infecciones relacionadas con CVC en los pacientes pediátricos y adultos. Se presume que la explicación para este hallazgo es la formación de trombos con la colonización resultante. El riesgo de complicaciones infecciosas comienza a incrementarse cuando el catéter lleva más de 5 días; este riesgo llega a ser más obvio después de los 7 días (17).
- Impregnación de los catéteres con antisépticos ó antibióticos: Los catéteres recubiertos de antibióticos o antisépticos (sulfadiazina argéntica, clorhexidina o minociclina/rifampicina) han demostrado reducción en las tasas de bacteremias relacionadas a CVCs, especialmente en pacientes adultos de riesgo (18). Aunque todos los estudios han sido conducidos en adultos,

estos catéteres podrían se considerados en niños en riesgo alto para infecciones relacionadas a CVC o pacientes que lo requieran por largo tiempo. Hay disponibilidad de este tipo de catéteres para pacientes que pesen más de 3 kilos (5,8).

Etiopatogenia y microbiología

La vía de infección más frecuente de los CVC es extraluminal, por migración de la flora de la piel a través del trayecto cutáneo de fibrina alrededor del catéter (19). La colonización endoluminal se produce a través de las conexiones externas por manipulación frecuente. Menos usuales son las infecciones producidas por vía hematógena desde otro punto de infección, aunque esta vía puede ser más importante en pacientes críticos, ya sea por contaminación de los líquidos de infusión o por formación de trombos en la punta del catéter (5,20).

La colonización de un catéter depende de un proceso de adhesión bacteriana mediada por una interacción físicoquímica (interacción hidrofóbica, fuerzas de Van der Waals), que afecta también al depósito de proteínas séricas en la superficie del catéter. La adhesión varía según el material del catéter, siendo mayor en los de polivinilo o látex siliconado y menor en los catéteres de poliuretano, polietileno o teflón. A este primer paso, que es reversible, le sigue un proceso de adherencia bacteriana mediante un sistema de adhesinas a diferentes receptores como son el fibrinógeno o la fibrina. Mientras el *Staphylococcus epidermidis* se une al catéter principalmente mediante interacción hidrofóbica, la adhesión de *Staphylococcus aureus* o *Cándida* está estimulada por las proteínas séricas, siendo su adherencia mayor. Una vez colonizado el catéter, los microorganismos forman la llamada biocapa bacteriana, mediante una sustancia polimérica ("slime"), que protege a las bacterias facilitando su adhesión y disminuyendo su sensibilidad a los antibióticos, favoreciendo la aparición de resistencias (5,20).

Diagnóstico microbiológico

Se recomienda la identificación de los microorganismos relacionados con la Infección asociada al catéter y la determinación de su género, especie, biotipo y antibiograma. Sólo se deben enviar a microbiología para cultivo los catéteres procedentes de los pacientes con signos y síntomas de infección. Los cultivos sistemáticos de vigilancia no se recomiendan (21).

El procedimiento semicuantitativo de Maki (mas de 15 ufc) sigue siendo un estándar válido en el uso cotidiano. La técnica cuantitativa de Bruin Buisson (mas de 1000 ufc) se considera una alternativa adecuada. Los hemocultivos cuantitativos diferenciales de sangre, tomada por el catéter y por una vena periférica, son un procedimiento recomendable en la investigación de la sepsis por CVC, cuando éste se desea conservar. En la mayoría de los estudios el aislamiento del mismo microorganismo en una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través de catéter respecto a las obtenidas por venopunción es altamente predictivo de bacteremia relacionada con el catéter. En los catéteres tunelizados, un hemocultivo cuantitativo positivo con mas de 100 ufc/ml puede ser diagnóstico de infección relacionada con el catéter sin hemocultivo periférico. Una diferencia en la positividad mayor de 2 horas entre el hemocultivo tomado por el CVC y el periférico, tiene una sensibilidad de 91 % y una especificidad del 94 % (20).

Con microorganismos comensales de la piel, como el *Staphylococcus epidermidis*, es importante distinguir contaminación de infección. Se requiere comparación de genotipos, para asegurar que en el hemocultivo periférico y en el del CVC está creciendo el mismo germen. Si los genotipos no son confirmados, la sepsis relacionada al catéter no es confirmada bacteriológicamente. Los antibiogramas también pueden ser utilizados pero son menos específicos. En teoría, los gérmenes con el mismo genotipo deben tener el mismo

antibiograma (22). La bacteremia relacionada con los líquidos de infusión es poco frecuente. Se deben realizar cultivos pareados: hemocultivo periférico y cultivo de la infusión.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones relacionadas a CVC en los niños necesita consideraciones diferentes a la de los adultos: los accesos vasculares son más difíciles de obtener; retirar el catéter para propósitos diagnósticos puede no estar indicado debido a que el reemplazo puede estar asociado a dificultades en la inserción. Por lo tanto puede ser prudente intentar erradicar la infección en el catéter sin tener que retirarlo.

¿Cuándo se debe cambiar un catéter?

El catéter deberá retirarse cuando existan signos de sepsis grave y/o choque séptico, infección supurada del punto de entrada o del túnel subcutáneo, tromboflebitis ó metástasis sépticas (11,21).

No existen evidencias sobre el tiempo que debe transcurrir entre la retirada de un catéter y la inserción de uno nuevo, en un lugar diferente, en pacientes con diagnóstico de infecciones relacionadas con el CVC; lo aconsejable es dejar si es posible 24 ó 48 horas al paciente sin catéter (8,21).

¿Cómo se debe tratar una infección por catéter?

Ante la sospecha de una infección por catéter deberá iniciarse un tratamiento antibiótico empírico, siempre que el paciente esté crítico (sepsis grave y/o choque), existan signos locales de infección supurada, neutropenia u otra inmunosupresión (8,20). En ausencia de estas circunstancias clínicas, el tratamiento puede demorarse hasta la obtención de los resultados microbiológicos (21).

El tratamiento antibiótico empírico deberá tener en cuenta la epidemiología de cada hospital y las peculiaridades del paciente (10). Se recomienda administrar vancomicina cuando se desee cobertura frente a *Staphylococcus* resistente a la meticilina. La cobertura empírica de *Pseudomonas aeruginosa* en la sepsis asociada a catéter no es habitualmente necesaria, excepto en los pacientes inmunosuprimidos, en especial en los neutropénicos, o en los con hemodiálisis crónica. El tratamiento antibiótico deberá adaptarse posteriormente a los resultados microbiológicos (10,21).

En cuanto a la bacteremia por *Staphylococcus* coagulasa negativa, si el paciente se encuentra en situación crítica o si presenta factores de riesgo -por ejemplo, inmunosupresión grave, prótesis intravasculares-, siempre se debe tratar con antibióticos. Si es una bacteriemia complicada (endocarditis, tromboflebitis ó metástasis sépticas) se tratará durante 4 semanas tras retirar el catéter. Si es una bacteriemia no complicada, se tratará durante 5 a 7 días tras retirar el catéter. Si se desea mantener el catéter, se tratará durante 2 semanas (así mismo, es aconsejable tratar localmente el catéter). Si el paciente no se encuentra en situación crítica y no presenta factores de riesgo, se retirará el catéter y se mantendrá en observación (10,21).

En el caso de la bacteremia por *Staphylococcus aureus*, el catéter se retirará siempre y el paciente se tratará siempre con antibióticos. La duración del tratamiento dependerá de si la bacteriemia es complicada (duración de 4 a 6 semanas) o si no lo es (duración de 2 semanas). Si persiste la bacteriemia más allá de 72 h o se sospecha evolución desfavorable, se practicará ecografía transesofágica para descartar una endocarditis y prolongar la duración del tratamiento (21).

El tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos conlleva la retirada del catéter y la utilización de antibioterapia específica de 10 a 14 días (10,21).

En los casos de candidemia (o fungemia) asociada a catéter, es necesario retirar el CVC y mantener el tratamiento antifúngico durante al menos 14 días tras el último hemocultivo negativo (10,23,24). El fluconazol es un tratamiento eficaz. Se recomienda el uso de anfotericina B en los pacientes con neutropenia (menor de 500 células/ml), en los que presenten infección por cepas resistentes a los azoles (especialmente *Candida krusei* y *C. glabrata*), en los que hayan recibido azoles en las semanas previas o en los que presenten inestabilidad hemodinámica (21).

Ante un paciente con cultivo del catéter positivo y hemocultivos negativos que persiste febril es necesario buscar focos alternativos, repetir los hemocultivos e instaurar un tratamiento. Por el contrario, si el paciente queda afebril tras la retirada del catéter, se aconseja no tratar y realizar un seguimiento estricto, aunque los agentes causales sean *S. Aureus* o *C. Albicans*, ya que no existe evidencia científica de la actitud a adoptar (21).

En el caso de infección en que se deba mantener el catéter, hay que tener presente que se debe de tratar también el catéter para evitar la recidiva de la infección y las complicaciones. Una buena pauta para descontaminar un catéter es utilizar la técnica del "antibiotic-lock", que consiste en el sellado intermitente o continuo del catéter con una concentración antibiótica apropiada en su interior. (17).

Por otra parte, en caso de persistencia de hemocultivos positivos, una vez instaurado un tratamiento adecuado es necesario efectuar una cuidadosa valoración clínica del paciente para descartar focos alternativos y complicaciones metastásicas (21).

Medidas para reducir las infecciones asociadas a CVC

- Varios estudios han demostrado que el mantenimiento de una actividad educativa continuada de médicos y enfermeras, sobre las prácticas adecuadas en la inserción y

mantenimiento de los CVC continúa siendo el elemento más efectivo y de menor costo para reducir la sepsis por catéter (10,11,13,17,25).

- En cada unidad deben existir protocolos escritos de todos los procedimientos relacionados con la prevención de las infecciones. Debe realizarse una evaluación periódica de su cumplimiento (21).
- Lavado de las manos antes de insertar y manipular un catéter (5,21).
- El procedimiento de inserción se debe hacer mediante una técnica estéril y precauciones de máxima barrera: bata, mascarilla, guantes, gorro y campos quirúrgicos (5, 10,21).
- La desinfección de la piel se debe hacer con clorhexidina al 2 % (5).
- Es muy importante la visualización diaria del punto de inserción del catéter. Cambiar los apósitos si se aprecia exudación en el punto de inserción, si el paciente suda profusamente o si el apósito está sucio (5, 10,21).
- Usar el mínimo de puertos o conexiones que sean esenciales para el correcto manejo del paciente (5,21).
- Designar una vía exclusiva para la nutrición parenteral. Mantenerla sellada cuando no esté en uso (5,21).
- Las conexiones que no estén en uso deben mantenerse permanentemente selladas (5,21).
- Cuando la inserción inicial se hace en una situación de emergencia y no se ha podido asegurar una técnica estéril, se recomienda el cambio del catéter intravascular a las 48 h y su implantación en otro lugar diferente (5, 8,21).
- Evaluar diariamente la necesidad de permanencia del catéter (21).

REFERENCIAS

1. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP and the National Nosocomial Infections

Surveillance Sysyems. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics*. 1999; 103 (4):103-109.

2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.

3. McKee C, Berkowitz I, Cosgrove SE, Bradley K, Beers C, Perl TM, et al. Reduction of catheter-associated bloodstream infections in pediatric patients: experimentation and reality. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Jan;9(1):40-6.

4. CDC. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992–June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control*. 2001; 6:404 – 421.

5. O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter- related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention. *U.S. Pediatrics*. 2002; 110(5):e51.

6. Randolph AG, Brun-Bruissson C, Goldmann C. Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl):19-23.

7. Casado-Florez J, Valdivieso Serna A, Pérez Jurado L, Pozo Roman J, Monleon Luque M, Garcia Pérez J et al. Subclavian vein catheterization in critically ill. *Analysis of 322 cannulations*. *Intensive Care Med*. 1991; 17(6): 350-354.

8. Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheter: Role of catheter removal and amphotericin B theray. *Pediatr Infect Dis J*.1990; 9 (5): 309-314.

9. Shaul DB, Scheer B, Rokhsar S, Jones VA, Chan LS, Boody BA, et al. Risk factors for early infection of central venous catheters in pediatric patients. *J Am Coll Surg* 1998; 186(6):654-658.
10. De Jonge RCJ, Polderman HK, Gemke RJB. Central venous catheter use in the pediatric patient: Mechanical and infectious complications. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(4):329-339.
11. Richards MU, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1997; 33:509-514.
12. Yoraraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infections in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics* 2002; 110(3):481-485.
13. Odetola FO, Moler FW, Dechert RE, VanDerElzen K, Chenoweth K. Nosocomial catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: Risk and rates associated with various intravascular technologies. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4(4):432-436.
14. Casado-Florez J, Barga J, Martino R, Serrano A, Valdivieso A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2(1):57-62.
15. Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA. Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr*. 1997; 36(6):311-319.
16. Goldstein AM, Weber JM, Sheridan RL. Femoral venous access is safe in burned children: an analysis of 224 catheters. *J Pediatr*. 1997; 130 (3):442-446.
17. Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 2: Infectious complications. *Intensive Care Med* 2002; 28 (1):18-28.
18. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic impregnated catheter: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*.1997 (4);127:257-266
19. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004; 30(1):62-67.
20. Lane RK, Matthay MA. Central line infections. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(5):441-448.
21. Ariza J, León C, Rodríguez Noriega A, Fernández Modéjar E. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter. *Med Intensiva*. 2003; 27 (9):615-620.
22. Ricard Jordà Marcos, Jose Ignacio Ayestarán Rota. Sepsis por catéter. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. 2004; 4(11). <http://remi.uninet.edu/2004/11/REMIC14.htm>.
23. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia: an evidence review? *Clin Infect Dis*. 2002; 34 (5):591-599.
24. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE Jr, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics*. 2000; 106(5):e63.
25. Bhutta A, Guillian G, Honeycutt M, Schexnayder S, Green J, Moss M et al. Reduction of bloodstream infections associated with catheters in paediatric intensive care unit: stepwise approach. *BMJ*. 2007; 334 (7589):362-365.

