

Sellado antibiótico de catéter: una opción terapéutica a tener en cuenta. Revisión bibliográfica.

Antibiotic lock therapy: a therapeutic option worth considering. Bibliographic revision.

Montserrat Rodríguez-Framil, Sonia Molinos Castro, Mariño Fernández Cambeiro, Miguel Franco-Álvarez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago.

ABSTRACT

Catheter-related infections are a major complication with increased morbidity and mortality and resource consumption. The treatment of choice is removal of the catheter and administration of systemic antibiotic therapy. In the case of long-term venous catheters, antibiotic lock therapy (ALT) may be considered. In this review we will focus on long-term central venous catheters (CVC) and peripherally inserted CVC. Associated with systemic antibiotic therapy, ALT has achieved a high cure rate in this type of infection. With proper case selection, the percentage of catheter salvage is 80%, depending on the type of germ and the symptoms of the infection.

Keywords: Central venous catheter, antibiotic sealing, biofilm.

RESUMEN

Las infecciones relacionadas con el catéter son una complicación importante que supone un aumento de morbimortalidad y consumo de recursos. El tratamiento de elección es la retirada del catéter y la administración de antibioterapia sistémica. En el caso de catéteres venosos de larga duración puede plantearse el sellado antibiótico del catéter (*antibiotic lock therapy*, ALT). En esta revisión nos centraremos en los catéteres venosos centrales (CVC) de larga duración y CVC de inserción periférica. Asociada a la antibioterapia sistémica ha conseguido un porcentaje elevado de curación en este tipo de infecciones. Con una selección adecuada de los casos, el porcentaje en que se consigue salvar el catéter es del 80%, según el tipo de germen y los síntomas de la infección.

Palabras clave: Catéter venoso central, sellado antibiótico, biofilm.

INTRODUCCIÓN

Los avances médicos han permitido aumentar la supervivencia y calidad de vida de pacientes con enfermedades que antes era letales (neoplasias sólidas, hematológicas, VIH, trasplantados, niños prematuros...). Sin embargo este progreso ha conllevado un aumento en el uso de procedimientos invasivos como la colocación de catéteres venosos centrales (CVC) que aunque son fundamentales para el tratamiento pueden asociarse a riesgos y complicaciones. Son utilizados para la administración de fluidos intravenosos, medicaciones, transfusiones, nutrición parenteral, hemodiálisis, ECMO, monitorizar el estado hemodinámico. Así por ejemplo en EEUU se adquieren más de 150 millones de dispositivos intravasculares cada año¹. Hay muchos tipos de catéteres intravasculares: catéteres periféricos venosos y arteriales, líneas medias, CVC temporales, catéteres de arteria pulmonar, catéteres para monitorizar presión arterial, catéteres centrales de inserción periférica, CVC de larga duración (no tunelizados, tunelizados, puerto subcutáneo). En esta revisión nos centraremos en los CVC de larga duración y CVC de inserción periférica.

Las complicaciones más frecuentes relacionadas con los catéteres son la trombosis y las infecciones. Las infecciones del catéter ocurren entre 2-40% de los pacientes con estos dispositivos². El 45-70% son por gérmenes gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulans* negativo) mientras que los microorganismos gram negativos representan el 28%². La proporción de bacilos gram negativos es mayor en niños, pacientes oncológicos, con VIH, en catéteres localizados en la yugular o en la femoral^{3,4}. Los microorganismos endógenos que residen en la piel o en la luz del catéter son los gérmenes que con más frecuencia causan las infecciones de los catéteres. La flora cutánea suele ser responsable de las infecciones que se producen en los

primeros 10 días desde la colocación del catéter mientras que los microorganismos que residen en la luz del catéter causan infecciones de catéteres que llevan más tiempo colocados.²

La capacidad de los microorganismos para adherirse al catéter depende de las propiedades de la superficie del catéter, factores del microorganismo y del huésped: irregularidades y características de la superficie del catéter, la presencia de proteínas del huésped (fibronectina, fibrinógeno, fibrina, colágeno) que actúan como adhesinas y la capacidad del microorganismo para formar un biofilm². Una vez que se coloca el catéter las proteínas del huésped recubren el interior y exterior de la superficie del catéter y es un lugar al que pueden adherirse ciertos microorganismos.

Las infecciones de catéteres pueden clasificarse como intraluminales o extraluminales (afecta a la superficie externa incluyendo el tejido subcutáneo en los catéteres tunelizados). La mayoría de las infecciones de los CVC son intraluminales y se relacionan con el desarrollo de biofilm en la luz de catéter. El biofilm es un agregado de bacterias en un complejo de polisacáridos que están adheridas a la luz del catéter. Es un mecanismo de resistencia adaptativa que lleva a una disminución de la susceptibilidad a los antibióticos. El mecanismo exacto de esta resistencia a antibióticos dentro del biofilm se desconoce. Se habla de exposición subterapéutica de las células del biofilm al antibiótico, enlentecimiento de la distribución del antibiótico, de inactivación del antibiótico.⁵

La penetración en el biofilm también varía según el tipo de antibiótico: es excelente en el caso de quinolonas y rifampicina, variable en

la vancomicina y B-lactámicos y atenuada con los aminoglucósidos. El antibiótico ideal para el tratamiento del biofilm debe tener penetración adecuada en la matriz glicoproteica y potente actividad frente a las células del biofilm. La combinación con citrato o EDTA puede ayudar a romper el biofilm.

Los microorganismos que están unidos dentro de esta matriz proteica son difíciles de eliminar porque el antibiótico no es capaz de penetrar bien. Por otra parte a estas bacterias a las que es difícil que llegue el antibiótico y tampoco son atacadas por los fagocitos o anticuerpos que produce el huésped. El antibiótico administrado vía sistémica no es suficiente de manera aislada para erradicar los microorganismos que infectan el catéter y puede obligar a la retirada del mismo. La concentración de antibiótico debe ser entre 100 y 1.000 veces mayor para destruir las bacterias del biofilm que para las que están libres en el torrente sanguíneo⁶ y esto puede conseguirse con la ALT (*antibiotic lock therapy*).

REVISIÓN

El tratamiento de elección de las infecciones de CVC es la retirada del mismo y la administración de antibioterapia sistémica. Sin embargo en los CVC de larga duración su retirada puede ser más compleja porque tanto en los CVC tunelizados como en los CVC con puerto subcutáneo la retirada debe hacerse en quirófano. Por otra parte hay pacientes que no tienen facilidad para canalizar nuevos accesos venosos por mala situación clínica (pacientes con trombopenia, coagulopatía...) y/o tienen poca reserva de accesos venosos. En estos casos puede plantearse como opción terapéutica el sellado del catéter, cuyo objetivo es prolongar la vida media del catéter y reducir los costes del manejo de las infecciones de los catéteres. La decisión de retirar o intentar conservar el catéter debe tomarse teniendo en cuenta 3 factores: tipo de catéter, microorganismo que produce la infección y la situación del paciente⁶. Los pacientes candidatos a ALT serían aquellos en los que el catéter no puede retirarse por limitados accesos venosos o por necesidad clínica y que no tenga contraindicaciones para el uso de esta opción terapéutica. Esto incluye pacientes adultos que necesitan el catéter para administración de quimioterapia, nutrición parenteral, hemodiálisis y en pacientes pediátricos sobre todo oncológicos.⁷

La técnica del sellado puede utilizarse como profilaxis o tratamiento de la infección del catéter:

- Profilaxis: consiste en rellenar el catéter con solución antibiótica el tiempo que no se utilice con la intención de reducir el grado de colonización del catéter y el riesgo de infección⁸. No se recomienda su uso de manera rutinaria. Sólo estaría indicada en aquellos pacientes con catéteres de larga duración e infecciones de catéter de repetición a pesar de seguir los protocolos de asepsia⁹, sobre todo son pacientes con nutrición parenteral domiciliaria o en hemodiálisis⁷. Se han evaluado diferentes combinaciones antibióticas, entre las más usadas estarían la vancomicina a dosis de 25 ug/mL en combinación con heparina para gram positivos que se podría asociar con ciprofloxacino a dosis de 2 ug/mL para prevenir gram negativos. Podría administrarse diariamente como solución de lavado o cada 1-2 días con un tiempo de sellado de una hora.²
- En el caso de utilizar la ALT para tratar una infección de catéter debe utilizarse asociada a tratamiento antibiótico sistémico. La duración

habitual del sellado es de 2 semanas pero en algunos estudios se han utilizado periodos de 7 días sin evidenciar mayor riesgo de fracaso terapéutico¹⁰. Se utiliza en pacientes estables, con infecciones por microorganismos considerados menos virulentos: *S. coagulasa* negativo, también puede considerarse en infecciones por enterococo, *corynebacterium* y bacilos gram negativos¹¹. Diferentes estudios han demostrado una eficacia de ALT del 82% permitiendo conservar el catéter sin recaídas^{3,10,12}. En aquellos casos donde hay múltiples cultivos positivos a través del catéter para *Staphylococcus coagulasa* negativo o BGN y hemocultivos periféricos negativos puede utilizarse ALT sin antibioterapia sistémica durante 10-14 días.¹³

Por el contrario, no estaría indicado el uso de la ALT en los siguientes casos:^{3,11,13}

- Paciente séptico. Los valores de procalcitonina superior a 2 ng/mL se han relacionado en algún estudio con aumento del riesgo de fracaso de la ALT (OR: 4,68; IC 95%: 1.195-18.39).⁴
- Tromboflebitis supurada, pus en el sitio de inserción o signos de infección en el trayecto subcutáneo; puesto que estas son complicaciones extraluminales y la solución de sellado actúa a nivel intraluminal.
- Endocarditis u otras infecciones diseminadas (espondilodiscitis, artritis, émbolos cutáneos).
- Infección persistente a las 72 horas de tratamiento antibiótico correcto.
- Infecciones producidas por *S. aureus*, *Pseudomonas*, hongos o micobacterias^{11,13}. En el caso de infecciones por estos gérmenes son más difíciles de erradicar con tratamiento antibiótico, por ejemplo en el caso de *S. aureus* el porcentaje de fracaso es del 50-70%^{10,12}. De todos modos podría utilizarse la ALT en las infecciones por estos gérmenes cuando no haya alternativa para cambiar el catéter.

La ALT consiste en rellenar la luz catéter con antibiótico a dosis altas, mantenerlo durante un tiempo en la luz catéter durante el cual no se utilizará el catéter, con la intención de destruir las bacterias que están en la luz del mismo formando el biofilm. Esto permite mantener concentraciones altas de antibiótico en la luz del catéter evitando la toxicidad sistémica y la necesidad de monitorizar los niveles de fármacos⁶. Esta opción puede utilizarse cuando se desee preservar el catéter y debe combinarse con antibioterapia sistémica. La mayoría de los casos son catéteres utilizados para administrar quimioterapia (neoplasias hematológicas o sólidas), nutrición parenteral o diálisis. La mayoría de los datos provienen de estudios pequeños y observacionales.

En un análisis de 14 estudios de infecciones relacionadas con catéteres de larga duración que se trataron con antibioterapia sistémica sin asociar ALT, con la intención de retener el catéter, el porcentaje de éxito fue del 67%¹⁴. En 21 ensayos abiertos el uso de ALT con o sin antibioterapia sistémica consiguió mantener el catéter en el 77% de los casos¹³. En dos ensayos clínicos controlados la utilización de ALT asociada a tratamiento sistémico consiguió la curación en 75% comparado con el grupo control donde sólo se utilizó el tratamiento sistémico que fue del 52%¹⁵. Estos resultados también se han visto en pacientes con catéteres centrales de inserción periférica, en los que el porcentaje de catéteres salvados con ALT fue 76,5% frente el 51,5% en aquellos que sólo recibieron tratamiento sistémico.⁴

El antibiótico ideal para utilizar en ALT debe cumplir las siguientes características:¹¹

Tabla 1. Preparación de las soluciones antibióticas más utilizadas para el sellado de catéteres.¹¹

Vancomicina 2 mg/L más heparina sódica 20 UI/mL	250 cc de salino 0,9% o glucosado 5% + 500 mg Vancomicina + 5 ml de heparina sódica al 1% (1ml de heparina: 1.000 UI).
Teicoplanina 10 mg/L más heparina sódica 125 UI/mL	400 mg de Teicoplanina reconstituidos con 3 ml de agua estéril. Retirar 10 ml de un salino de 50 cc al 0,9 %, añadir 3 ml de Teicoplanina reconstituida y 5 ml de heparina sódica al 1%.
Daptomicina 5 mg/L más heparina sódica 100 UI/mL	Reconstituir 350 mg de Daptomicina con 7 ml de agua estéril. Coger 1 ml de la Daptomicina reconstituida y añadir 1 ml de heparina sódica al 1%. Añadir 8 ml de ringer lactato.
Ciprofloxacino 2 mg/L más heparina sódica 20 UI/mL	Añadir 4 ml de heparina sódica al 1% a un vial de 400 mg de ciprofloxacino, remover durante 1 minuto hasta retirar la cantidad necesaria.
Amikacina 2 mg/L más heparina sódica 20 UI/mL	500 mg de amikacina más 250 cc de salino al 0,9% o glucosado al 5% más 5 ml de heparina sódica al 1%.

1. Alta actividad contra el biofilm: ser capaz de penetrar en el biofilm y alcanzar concentraciones entre 100-1.000 veces las concentraciones estándar.
2. Compatibilidad con anticoagulantes: no todos los CVC precisan la adición de anticoagulante para mantener la permeabilidad, sin embargo para disminuir el riesgo de oclusión puede ser necesario añadir heparina o citrato.
3. Prolongada estabilidad a temperatura ambiente que permita almacenar la solución y reemplazarla cada 24-48 horas.
4. Seguro: los volúmenes pequeños que se utilizan a nivel intraluminal no suelen suponer un riesgo alto de toxicidad. Sin embargo hay algunos componentes como aminoglucósidos o el citrato que pueden tener mayor riesgo. Además parte del sellado puede pasar al torrente sanguíneo y exponer al paciente a concentraciones altas por ejemplo de heparina.
5. Bajo potencial de resistencias: aunque la exposición sistémica al antibiótico del sellado es bajo puede asociar a resistencia. Si se utiliza el mismo antibiótico vía sistémica este riesgo disminuye.
6. Costeefectivo: hay algunos antibióticos como linezolid o daptomicina con un coste prohibitivo sobre todo si se utilizan con intención profiláctica en una población grande.

No hay estudios randomizados que comparen los diferentes antibióticos utilizados para realizar el sellado y la mayoría de los datos provienen de estudios observacionales. El antibiótico que se usa debe ser uno al que las bacterias sean sensibles teniendo en cuenta que aunque se alcancen concentraciones altas, éstas se reducen a lo largo de la longitud del catéter con pequeñas cantidades difundiendo desde el catéter distal al torrente sanguíneo. Se han utilizado muchos antibióticos para hacer el sellado: B-lactámicos (ampicilina, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam), glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina), Sепtrim, tetracilinas (minociclina, doxiciclina), colistina, daptomicina, Linezolid, equinocandidas, caspofungina.

Para antibióticos como los aminoglucósidos y las quinolonas que son concentración dependientes y que además tienen efecto postantibiótico no es necesario mantener concentraciones altas durante todo el tiempo de sellado. En cambio en el caso de B-lactámicos y la vancomi-

cina que son tiempo dependientes precisan mantener concentraciones superiores a la CMI durante todo el tiempo del sellado². Debido a la presencia de proteínas del huésped en la luz del catéter (fibronectina, fibrinógeno y fibrina) la adición de la heparina a solución de antibiótico puede aumentar su eficacia. Hay que tener en cuenta que la combinación sea estable y los riesgos del uso de la heparina como trombopenia inducida por heparina y el sangrado en pacientes con trastornos de la coagulación cuando parte de la solución pasa al torrente sanguíneo. Los antibióticos más utilizados para ALT son: vancomicina 2 mg/L, teicoplanina 10 mg/L, daptomicina 5 mg/L, ciprofloxacino 2 mg/L y amikacina 2 mg/L.¹¹

- Vancomicina: es uno de los antibióticos más utilizados para el sellado, con concentraciones que van desde 2 a 20 mg/L siendo la concentración de 2 mg/L la más utilizada. Puede combinarse con heparina a concentraciones de 20-100 UI/mL, con citrato de sodio al 4% y con otros antibióticos como ciprofloxacino, gentamicina, amikacina y ceftazidima en el caso de infecciones polimicrobianas. En términos de eficacia ha demostrado curar del 77 al 93% de las infecciones producidas por *S. coagulasa* negativos.¹¹
- Teicoplanina ha sido utilizada a concentraciones entre 5 y 20 mg/L, la más común es 10 mg/L. Permanece estable 96 horas con o sin heparina. Puede combinarse con gentamicina y amikacina para tratar infecciones polimicrobianas.
- Daptomicina se ha utilizado a concentraciones entre 3,5 y 5 mg/L. Debe añadirse ringer lactato. La solución permanece estable con o sin heparina durante 96 horas. Puede combinarse con heparina 100, 400 o 5 UI/mL, citrato de sodio al 4% o etanol al 25%. En algún estudio alcanzó un porcentaje de curación del 85%.¹⁶
- Ciprofloxacino 2 mg/L se ha utilizado para tratar las infecciones producidas por BGN con un porcentaje de éxito del 95%.¹¹ La solución precipita con la heparina pero mantiene su eficacia.
- Amikacina, ha sido utilizada a concentraciones entre 1.5 a 60 mg/L siendo la más utilizada la de 2 mg/L que puede administrarse con heparina y su eficacia es del 90%.¹⁰

La solución de ALT debe prepararse en condiciones de asepsia en el servicio de farmacia. Estas soluciones tienen estabilidad prolongada y pueden prepararse cada 3-7 días y almacenarse a 4°C hasta que sea utilizada.

El catéter se debe rellenar con el volumen suficiente para rellenarlo sin que se vierta a la circulación sistémica. El volumen que se debe administrar se calcula limpiando el catéter con suero salino normal, posteriormente se vuelve a conectar la jeringa al catéter y se aspira lentamente hasta que la sangre aparezca en la punta de la jeringa. El volumen de suero que contiene la jeringa es el volumen de la solución de ALT que se debe utilizar. Como la punta del catéter está abierta es inevitable que pase cierta cantidad al torrente sanguíneo. En la mayoría de los estudios se utilizan entre 2-3 ml en catéteres tunelizados y entre 3-5 ml en catéteres con puertos totalmente implantados.¹¹

La solución de ALT debe permanecer en el catéter siempre que el catéter no vaya a ser utilizado. Si es posible debe utilizarse un acceso venoso alternativo o sino el tiempo mínimo en que pueda permanecer el catéter sin usar. Por ejemplo en los catéteres utilizados para administrar nutrición parenteral, ésta pasa en 12 horas y en las otras 12 se mantiene el catéter sellado. Si el catéter tiene varias luces y se está utilizando el catéter se debe rotar cada 12 o 24 horas la administración de la solución de ALT por las diferentes luces. El tiempo de permanencia de la solución en la luz varía entre horas o días, depende del uso del catéter y de la estabilidad de la solución. Lo habitual son entre 8 y 12 horas¹¹. El tiempo máximo de permanencia no debe exceder las 12-24 horas porque después de este tiempo la concentración del antibiótico cae a niveles subterapéuticos. Cuando finalice el tiempo de sellado debe retirarse la solución de ALT y no pasarla a la circulación. En los pacientes en hemodiálisis el recambio de la ALT puede hacerse después de cada sesión de hemodiálisis.¹³

Cuando se utiliza la solución ALT no es preciso medir niveles de fármacos a no ser que se administre sistémicamente porque el paso del antibiótico al torrente sanguíneo es mínimo y los tratamientos son relativamente cortos.

Los efectos adversos del tratamiento con ALT son: si la solución lleva heparina puede pasar el torrente y aumenta riesgo de sangrado y riesgo de trombopenia inducida por heparina. El paso de los antibióticos a la circulación sistémica es pequeño y no suele producir toxicidad. En algunos casos se habla de emergencia de gérmenes resistentes.

Cuando se sospecha una infección del catéter y se decide intentar conservarlo, la ALT debe comenzar en las primeras 48-72 horas porque esto se relaciona con un aumento de la probabilidad de mantener el catéter⁸. La duración del tratamiento es la misma que el tratamiento sistémico y depende del microorganismo y de factores del paciente, aunque en la mayoría de los estudios es de 2 semanas. Sin embargo cuando los hemocultivos son negativos y la evolución es buena la antibioterapia sistémica puede completarse vía oral (quinolonas, Linezolid) y la solución de sellado puede mantenerse entre 24-48 horas y facilitar el manejo ambulatorio en infecciones por *S. coagulans* negativos.¹⁷

Además de los sellados con antibióticos también hay sellados con otras sustancias (etanol, taurolidina, heparina, EDTA):

- El etanol tiene actividad frente a bacterias y hongos y se ha utilizado para prevenir las infecciones de CVC de larga duración, desnatura las proteínas y no se relaciona con un aumento del riesgo de resistencias bacterianas. En muchos estudios la utilización de etanol al 70% se ha relacionado con una disminución de las infeccio-

nes de catéter comparado con suero salino o soluciones de heparina¹¹. Puede utilizarse combinado con heparina o con citrato⁴. Hay que tener en cuenta que también se han descrito efectos adversos como: enrojecimiento, mareo, elevación de enzimas hepáticas, rotura o trombosis del catéter¹¹. En algunos estudios se han reportado tasas de curación del 62-91% con etanol a 70% sin efectos adversos significativos.^{11,18,19}

- Taurolidina es un agente antimicrobiano con actividad frente a gérmenes gram positivos, gram negativos, hongos y actividad antibiofilm⁷. Principalmente comparada con heparina se ha asociado a reducción significativa de las infecciones de CVC. Debe utilizarse combinado con citrato, heparina o urokinasa porque si no se relaciona con un aumento del riesgo de trombosis del catéter⁹. Su alto coste y la posibilidad de irritación local limitan su amplio uso.
- Sellados basados en heparina no fraccionada, reduce el riesgo de oclusión del catéter pero no tiene efecto antimicrobiano directo y puede promover la formación de biofilm si las bacterias ya están presentes en la luz del catéter⁷. Se utiliza por ejemplo en el sellado de los catéteres de hemodiálisis. Una solución de heparina 1.000 UI/mL puede utilizarse pero en paciente sin historia de trombopenia inducida por heparina y si hay bajo riesgo de infección.⁹
- El citrato de calcio es un quelante de calcio que tiene propiedades antimicrobianas y anticoagulantes. Debido a su rápido metabolismo cuando alcanza el torrente sanguíneo tiene bajo riesgo de sangrado⁷. De todos modos requiere dilución y se recomienda el uso de citrato con concentraciones inferior al 4% porque concentraciones altas pueden inducir hipocalcemia grave y arritmias si pasa de manera inadvertida al torrente sanguíneo sobretodo en catéteres localizados en la yugular.⁹
- El EDTA tiene efectos anticoagulantes y antimicrobianos pero no hay suficiente evidencia para utilizarlo como componente único de la solución de sellado aunque sí puede asociarse combinado con antibióticos en una solución de sellado⁹. Tiene actividad antibacteriana frente a *staphylococcus aureus* meticilin resistente y bacilos gram negativos y puede destruir las bacterias del biofilm.

CONCLUSIONES

La ALT es una opción terapéutica útil en aquellos pacientes con CVC de larga duración infectados, cuando el retirar el catéter sea complicado desde el punto de vista técnico o por la dificultad de canalizar nuevo acceso venoso o en pacientes frágiles. Asociada a la antibioterapia sistémica ha conseguido un porcentaje elevado de curación en este tipo de infecciones. Con una selección adecuada de los casos, el porcentaje en que se consigue salvar el catéter es el del 80%, según el tipo de germen y los síntomas de la infección.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este proyecto no ha recibido becas ni apoyo de financiación comercial para su realización.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

7. Maki DG, Mermel LA. Infectious due to infusion therapy. In: Bennett JV, Bracham PS. Eds Hospital Infections. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998. P. 689-724.
8. Bestul MB, VandenBussche HL. Antibiotic lock technique: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (2): 211-227.
9. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8 (5):265-274.
10. Zhang Q, Huo Y, Li Ch, Qinggang S, Xi X, Sun R et al. Antibiotic lock therapy for the treatment of peripherally inserted central venous catheter-related bloodstream infection in patients with hematological malignancies: a single center retrospective study. *Annals of hematology*. 2025; 104 (3): 1975-1984.
11. Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy: review of the technique and logistical challenges. *Infection and drug resistance*. 2014; 12 (7):343-363.
12. Carratalá J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8 (5):282-289.
13. Alfieri A, Di Franco S, Passavanti MB, Pace MC, Simeon V, Chiodini P et al. Antimicrobial lock therapy in clinical practice: a scoping review. *Microorganisms*. 2025; 13 (12):1-32.
14. Pinelli F, Cecero E, Degl'Innocenti D, Selmi V, Giua R, Villa G et al. Infection of totally implantable venous access devices: a review of the literature. *The journal of vascular access*. 2018; 19 (3):230-242.
15. Wang Y, Sun X. Reevaluation of lock solutions for central venous catheters in hemodialysis: a narrative review. *Renal failure*. 2022; 44 (1):1501-1518.
16. Fernández Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, Ruiz I, Planes, Rodríguez D et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother*. 2006 (6); 57:1172-1180.
17. Chaves F, Garnacho-montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, De cueto M et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious disease (SEMIC) and the Spanish Society of the Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Enferm Infecc Microbiol clin (Engl ed)*. 2018; 36 (2):112-119.
18. Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, Blázquez J, Tato M Sánchez-corrall J et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J antimicrob chemother*. 2006; 58 (4):816-21.
19. Mermel A, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnostic and management of intravascular catheter-related infection. 2009 Updated by de Infectious diseases society of America. *CID*. 2009; 49 (1):1-45.
20. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteraemia. *Infect control Hosp Epidemiol*. 1992; 13 (4):215-21.
21. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecastede SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 (1):90-4.
22. Del Pozo JL, Rodil R, Aguinaga, Yuste JR, Bustos C, Montero A et al. Daptomycin lock therapy for grampositive long-term catheter-related bloodstream infections. *Int J Clin Pract*. 2012; 66 (3):305-8.
23. Anthony TU, Rubin LG. Stability of antibiotics used for antibiotic-lock treatment of infections of implantable venous devices (ports). *Antimicrob agents chemother*. 1999; 43 (8): 2074-6.
24. Khosroshahi HT, Mahdipur H, Parkhideh S, Bsmenji S, Khalilzadeh M, Tozini M. The effectiveness of systemic antibiotic therapy with and without ethanol-locked solution in the treatment of hemodialysis-related catheter infection. *Saudi J Kidney Dis transpl*. 2015; 26(3):477-81.
25. Kubiak DW, Gilmore ET, Buckley MW, Lynch R, Marty FM, Koo S. Adjunctive management of central line-associated blood-stream infections with 70% ethanol-lock therapy. *J. Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (6):1665-8.