



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

**“Estudio aleatorizado, controlado y doble ciego de uso de vancomicina
en sello de catéter para prevenir bacteriemia por Gram positivos
asociada a catéter central en neonatos.”**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
M. EN C. CARLOS LÓPEZ CANDIANI

DR. JOSE LUIS ARREDONDO GARCÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, JUNIO DE 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Estudio aleatorizado, controlado y doble ciego de uso de vancomicina en sello de catéter para prevenir bacteriemia por Gram positivos asociada a catéter central en neonatos.”

Dr. José Luis Arredondo García
Responsable de la Sede Académica:
Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. José Luis Arredondo García
Tutor de Tesis

M. en C. Carlos López Candiani
Alumno

Junio de 2018.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	5
Pregunta de investigación.	6
Antecedentes.	6
Planteamiento del problema.....	17
Justificación	18
Objetivos	20
Objetivo general.	20
Objetivos primarios.	20
Objetivos secundarios.	20
Hipótesis	21
Diseño del estudio	21
Pacientes y métodos	21
Población universo	21
Población elegible	21
Criterios de inclusión	21
Criterios de exclusión	21
Criterios de eliminación.....	21
Método	22
Definiciones operacionales	25
Variables de desenlace:	26
Cálculo del tamaño de la muestra	28
Análisis estadístico	29
Factibilidad.	30
Consideraciones legales y éticas.	31
Resultados	34
Estadística descriptiva.	34
Análisis Bivariado.....	38
Bacteriemia por cualquier microorganismo.	39
Bacteriemia por Grampositivos.	42
Discusión	47
Análisis de los grupos placebo y vancomicina.....	49
Conclusiones.....	51
Bibliografía.....	52

ANEXOS	59
Anexo 1. Aleatorización.....	59
Anexo 2. Preparación de jeringas con heparina	60
Anexo 3. Toma de cultivos.....	61
Anexo 4. Cuidados del catéter.....	62
Carta de Consentimiento Informado.....	63

RESUMEN

Antecedentes. El catéter venoso central es muy usado en neonatología; es un acceso seguro y por largo tiempo que evita punciones repetidas. Sin embargo, está relacionado con bacteriemias, frecuentemente por *Staphylococcus coagulasa negativo*, comenzal de la piel.

Justificación. La bacteriemia asociada a catéter ha sido reportada de 18 a 30%; casi el 80% es por estafilococos. La infección nosocomial aumenta riesgos, la estancia hospitalaria y costos; son evitables.

Objetivo. Determinar la utilidad de la vancomicina en sello de catéter central para prevenir la bacteriemia por Grampositivos asociada a catéter al compararla con placebo.

Hipótesis. El sello de catéter con una solución fisiológica con 25 µg de vancomicina disminuirá la incidencia de bacteriemia asociada a catéter central en un 50% al compararla con placebo.

Población. Neonatos con catéter central hospitalizados en Neonatología del INP.

Criterios. Colocación del catéter en las 48 h previas; consentimiento firmado de los padres.

Métodos. Se formaron dos grupos: A uno se colocó 0.5 mL de solución fisiológica con vancomicina y heparina y a otro grupo 0.5 ml de solución fisiológica con heparina. Se cerró el catéter por 30 minutos 2 veces al día y luego se extrajo la solución, se lavó el catéter y continuó con las infusiones regulares.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva del grupo para variables demográficas; comparación de algunos factores asociados como peso, días de estancia hospitalaria y de catéter, uso y tiempo de nutrición parenteral, entre los grupos con prueba t en variables continuas y prueba χ^2 o Fisher en dicotómicas.

Consideraciones éticas y legales. Se observó la legislación vigente sobre experimentación en seres humanos. El consentimiento informado se redactó con las sugerencias de la CIOMS.

Resultados: Se analizan 61 pacientes, 44% varones. La muestra tuvo valores medios de edad gestacional de 35 semanas y peso al nacer de 2044 g. Los diagnósticos de base más frecuentes fueron prematuridad (28%), gastrosquisis (20%) y atresia esofágica (15%). 7 pacientes tuvieron sepsis y 1 colonización del catéter. Los factores asociados a sepsis por cualquier germen fueron menor uso de antibióticos antes de colocar el catéter e inserción subclavia ($p = 0.00$ y 0.004 respectivamente). El grupo control tuvo 29 pacientes (48%) y el experimental 32 (52%). El grupo experimental requirió menos uso de vancomicina sistémica (32 vs 87 días, $p=0.09$) y evaluaciones por sepsis (7 vs 11 evaluaciones, $p = 0.21$). Tres pacientes tuvieron sepsis por Grampositivos asociada al catéter; los 3 por *Staphylococcus epidermidis*; 2 de ellos en grupo control ($p = 0.6$). La densidad de sepsis en el grupo experimental fue la mitad de la mostrada en grupo control (2.6 vs 5 infecciones por 1,000 días de catéter).

Conclusiones: Al momento, en este análisis de 61 pacientes, los factores asociados a sepsis por cualquier germen fueron: menor uso de antibióticos sistémicos previos y colocación del catéter en vena subclavia. El uso de sello de catéter con vancomicina se asoció a menor uso de vancomicina sistémica y menos evaluaciones por sepsis y menor densidad de infección, sin ser estadísticamente significativos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es la Vancomicina en un sello dentro del catéter central de utilidad para prevenir bacteriemia por Grampositivos asociada a catéter en neonatos al compararse con placebo?

ANTECEDENTES.

Los catéteres centrales han sido cada vez más utilizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN); ^{Lodha 2008} permiten asegurar un acceso estable y de buen calibre para administración de soluciones intravenosas, algunas con alta osmolaridad o con pH no fisiológico, medicamentos que pueden ser altamente irritantes, nutrición parenteral y en ocasiones la toma de productos sanguíneos, evitando punciones repetidas. ^{Pettit 2002} Se calcula que más de 5 millones de pacientes requieren acceso venoso central prolongado cada año, incluyendo todas las edades. ^{Safdar 2006} Sin embargo, como todo procedimiento invasivo, está relacionado a riesgos; entre los de la colocación está el dolor, dificultad para avanzar en catéter, daño a los vasos, mala posición del catéter y sangrado. Los riesgos posteriores a la colocación incluyen oclusiones, trombosis, falla del catéter (para infundir soluciones), infección y mala posición. ^{Paulson 2008} Las infecciones adquiridas en el hospital son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prevenible en las unidades de cuidados intensivos neonatales; ^{Garland 2009} y con el uso de catéter central se ha documentado un riesgo de infección del torrente sanguíneo entre 30% y 50% de los neonatos en una terapia intensiva, ^{Garland 2009, Fallat 1998, Salzman 1993} La *National Nosocomial Infection Surveillance* informa de 5.4 infecciones/ 1000 días catéter en neonatos entre 1000 y 1500 g y de

9.1 infecciones por 1000 días catéter entre los menores de 1000 g ^{NNNIS 2004} y en la encuesta de la *National Hospital Safety Network* se documentaron de 4.4 a 6.4 infecciones asociadas a catéter por cada 1000 días /catéter en menores de 1000 g. ^{Edwards 2007} Chien y cols. ^{Chien 2002} encontraron entre 19,000 neonatos en una UCIN una tasa de bacteriemias de 13 por 1000 días/ catéter comparado con 3 por 1000 días de estancia en neonatos sin catéter central. Debido a este gran número de infecciones, las terapias intensivas tienen altas tasas de uso de antibióticos; una encuesta en 29 UCIN de Estados Unidos encontró que 43% de los pacientes recibían antibióticos el día en que se aplicó; ^{Grohskopf 2005} Patel ^{Patel 2009} estudió el uso de antibióticos en 4 UCIN norteamericanas y en 200 pacientes se usaron 323 esquemas de antibióticos, contando para 3344 días/antibiótico, con un rango de 1 a 11 esquemas de entre 1 y 23 días cada esquema.

El *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) ha sido el germen aislado del 48% al 80% de los casos de bacteriemia asociada a catéter; ^{Klingenberg 2007, Hira 2007, Garland 2001, Cunha 2006, Sohn 2001, Chien 2002, Aly 2005, Brooker 2007} y del total de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus coagulasa negativa* se ha publicado que 86% han sido neonatos de bajo peso; ^{Hira 2007} la mayoría de los aislados tienen resistencia beta-lactámica. ^{Amaya 2010, Venkatesh 2006} Cunha y cols. ^{Cunha 2006} encontró que los *Staphylococcus coagulasa negativa* aislados de neonatos producían *slime* en 17%, amplia gama de enzimas incluyendo hemolisinas (19%), lipasa (17%), lecitinasa (3.4%), DNAasa (15%), termonucleasa (8%) y enterotoxinas A, B ó C (38%). Ha sido informado la infección en brotes nosocomiales por *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* asociados a catéter en

neonatos críticos. Brito 2009 Ben Saida y cols. Ben Saida 2006 encontraron que 42% de los *Staphylococcus epidermidis* aislados de recién nacidos durante una epidemia fueron meticilino resistentes. Se conocen 38 especies de estafilococos coagulasa negativa (SCN) y 13 colonizan al humano; Venkatesh 2006 se incluyen a *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. cohnii*, *S. hominis*, *S. sciuri*, *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. capitis* y *S. warneri*. Garza 2010, Bradford 2006 Se ha descrito que las bacterias Gram-positivas, en particular los *Staphylococcus epidermidis*, tienen pili adhesivos en su superficie que permiten la unión a la piel, por lo que forman parte de la flora normal presente desde la etapa del recién nacido. Nelson 2009 Jiménez y cols. Jiménez 2008 encontraron al *S. epidermidis* como la bacteria más frecuente en leche humana y en heces de neonatos sanos alimentados al seno materno, seguida de *Enterococcus faecalis*, que se encontró en todos los cultivos de heces de neonatos alimentados con fórmula; sin embargo, las cepas de *S. epidermidis* aisladas no mostraron el gen *icaD* relacionado al biofilm ni el gen *mecA*; y fueron sensibles a la mayoría de los antibióticos probados. La resistencia a antibióticos está presente en algunas cepas encontradas en hospitales; Shub y Khodakova Shub 2008 describieron los perfiles de resistencia a meticilina de estafilococos de diferentes hospitales y encontraron una resistencia promedio de 12.3% (de 8 a 37%), siendo la más baja para neonatos en una maternidad con 11.6% contra 47.5% en neonatos de una unidad de cuidados intensivos.

La infección asociada a una línea central se puede dar por 1) acceso extraluminal por contaminación del tracto del catéter a partir de gérmenes de la piel ó por vía

hematógena de un sitio distante no relacionado, ^{Garland 2009} ó 2) por colonización luminal, con soluciones ó contaminación del extremo del catéter en la cual los microorganismos se incorporan a un biofilm que permite la colonización sostenida y a partir de ella la diseminación hematógena; ^{Garland 2009, Safdar 2006} la producción de este biofilm se considera el principal determinante de virulencia. ^{Klingenberg 2005}

Los genes bacterianos asociados a producción de biofilm son *icaA*, *icaC* e *icaD*; los genes de adhesión son *atlE* y *fbe*. ^{Bradford 2006} Hira y cols. ^{Hira 2007} encontraron que el gen *icaA* fue más frecuente entre los *Staphylococcus epidermidis* formadores de biofilm que entre los no formadores (74% vs 12%, $p < 0.001$). Un interesante estudio de Eftekhar ^{Eftekhar 2009} buscó correlación entre la formación cuantitativa de biofilm por cepas de *S. epidermidis* aisladas de una terapia neonatal entre neonatos con infección persistente o no persistente, cultivando las cepas en distintos medios (tripticosa, glucosa en concentraciones de 0.5 al 9.23% y nutrición parenteral) y encontraron que la más alta formación cuantitativa de biofilm fue en presencia de glucosa al 1%, seguida de tripticasa; sin embargo, cuando se usó nutrición parenteral para enriquecer los cultivos, 70% de las cepas de infecciones persistentes desarrollaron biofilm contra 56% de las cepas de infecciones no persistentes. Se ha reportado una menor respuesta de proteína C reactiva cuando el aislado muestra biofilm comparado con aquéllos SCN que no lo forman ($p = 0.018$). ^{Klingenberg 2005} Klingenberg y cols. ^{Klingenberg 2007} estudiaron 180 hemocultivos (95 contaminaciones y 85 de infecciones invasivas) de neonatos en una sola terapia neonatal, identificando 87 cepas de estafilococos coagulasa negativa que causaron infección persistente (clonas

endémicas) con mayor proporción de genes codificantes para la proteína B de la superficie estafilocócica y la producción de modulinas solubles en fenol que las clonas no endémicas y se comportaron con alta resistencia antibiótica y formación de biofilm; los neonatos colonizados o infectados por las clonas endémicas tuvieron menor edad gestacional que los infectados por otras cepas. Foka y cols. ^{Foka 2006} estudiaron las cepas de estafilococos coagulasa negativa meticilino- resistentes aislados de prematuros y encontraron que todas las cepas fueron multirresistentes y 89% producían el factor *slime*; de los que producían este factor, el 80% tuvieron el operón *ica*.

Härtel y cols. ^{Härtel 2008} estudiaron la respuesta inflamatoria de la sangre de neonatos inducida por *S. epidermidis* in vitro y encontraron que las citocinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral α fueron dependientes de edad gestacional mientras que las citocinas antiinflamatorias como interleucina 10 y factor β transformador de crecimiento no estuvo asociado a la edad gestacional. Asimismo, encontraron una menor cantidad de IL 6 en sobrenadantes de cultivos sanguíneos infectados con una cepa *icaABD* positiva (productora de biofilm) comparada con la producida cuando se usó una cepa ATCC *icaABD* negativa, con lo cual encontramos factores diferentes tanto en la edad gestacional como en la genética bacteriana.

Los factores que incrementan la posibilidad de bacteriemia asociada a catéter incluyen bajo peso al nacer, prematuridad, edad menor a 7 días, duración del catéter central, número de catéteres previos, hospitalización mayor de 7 días y uso de

nutrición parenteral. Brito 2009, Reiter 2006, Craft 2001 Milisanljevic y cols. Milisavljevic 2005

cultivaron las manos de enfermeras de dos unidades de cuidados intensivos neonatales y compararon genéticamente los SCN cultivados contra los aislados de hemocultivo en los neonatos, encontrando que 54% de las cepas pertenecían genéticamente a grandes clonas detectadas entre 7 y 64 enfermeras y/o neonatos.

Las consecuencias de una infección en el torrente sanguíneo son mayor exposición a antibióticos, estancia hospitalaria más prolongada, incremento en el costo de atención y más importante, aumento en la mortalidad. Salzman 1993, Gray 1995, Pittet

1994

Marconi y cols. Marconi 2009 realizaron un estudio para conocer la utilidad de cultivar la punta del catéter en el diagnóstico de infección relacionada a catéter y determinaron un punto de corte de 122 unidades formadoras de colonias como de utilidad diagnóstica. Es difícil diferenciar la contaminación del cultivo de una infección por estafilococos coagulasa negativa, dado que estos son un comensal de la piel. Venkatesh

2006 Se ha establecido el diagnóstico de infección al encontrar el mismo estafilococo en hemocultivo tomado a través del catéter y en otro hemocultivo tomado por vena periférica. Khashu y cols. Khashu 2006 encontraron trombocitopenia en el 84% de neonatos con infección persistente por SCN y sólo en 8% de los neonatos con infección no persistente. Klingenberg y cols. Klingenberg 2005 encontraron niveles más elevados de proteína C reactiva cuando la infección fue por un SCN resistente a meticilina y aminoglucósidos que cuando el SCN fue susceptible ($p = 0.031$).

Los antibióticos glucopéptidos como la vancomicina son la principal terapia actual, aunque se están siendo evaluadas otras alternativas como arbekacina, estreptogramina y linezolid. ^{Venkatesh 2006} El linezolid es el primero de una nueva clase de antibióticos conocido como oxazolidinonas y aún no hay una dosis recomendada en neonatos, aunque ha sido usado por algunos. ^{Sullivan 2006}

Las estrategias para prevenir bacteriemia asociada a catéter han incluido antisépticos tópicos, antibióticos sistémicos y catéteres impregnados con antibiótico. ^{Lodha 2008} Más recientemente se intentado el uso de inmunoglobulina hiperinmune ^{DeJonge 2007} y de anticuerpos monoclonales antiesfalicocócicos, ^{Weisman 2007} sin embargo no han mostrado la eficacia esperada.

Craft y cols. ^{Craft 2008} realizaron una revisión sistemática sobre estudios que usaron vancomicina sistémica para prevenir sepsis de inicio tardío, sepsis por estafilococo coagulasa negativa y mortalidad, encontrando cinco estudios; en los cinco se menciona una reducción en la incidencia de eventos de sepsis y de sepsis por estafilococo coagulasa negativa al usar vancomicina profiláctica. Los autores concluyen que es efectiva y aunque existe una preocupación por el desarrollo teórico de organismos resistentes, la evidencia no es suficiente como para evaluar los riesgos de este tipo de resistencias.

Garland y cols. ^{Garland 2004} realizaron un estudio cuasiexperimental entre 191 neonatos con catéter central a quienes se les administró Vancomicina (25 µg/mL) en sello del catéter por 10 a 20 minutos encontró 7% de infecciones asociadas a catéter contra

13% entre 288 controles históricos (OR 0.61, IC95 0.33 a 1.1) pero el tratamiento con Vancomicina sistémica por cada 1000 días/catéter si fue significativamente menor entre los tratados con sello de catéter ($p < 0.001$). No se encontraron organismos resistentes a Vancomicina.

El mismo grupo ^{Garland 2005} publicó posteriormente un estudio aleatorizado y controlado que evaluó seguridad y eficacia de una solución de heparina con vancomicina sellando temporalmente el catéter central. Incluyó a 85 neonatos divididos en dos grupos: al primero aplicó cada 12 horas un sello de 0.4 ml de solución con vancomicina a 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y heparina a 10 UI/mL; al segundo grupo aplicó cada 12 h un sello con 0.4 ml de solución salina y heparina a 10 UI/mL. La solución permaneció en el catéter por 20 minutos si al neonato se le administraba básicamente nutrición parenteral ó 60 minutos cuando la vía enteral era mayor a 20 mL/kg/día. Al terminar el tiempo, la solución se retiraba del catéter y el catéter lavado con solución salina, para reiniciar las infusiones que tenía indicadas. La variable primaria de desenlace fue la infección definitiva del torrente sanguíneo (hemocultivo positivo) y el estafilococo coagulasa negativo tuvo una concordancia clonal confirmada por tipificación por restricción de fragmento de DNA idéntica a la colonización del catéter; se presentó en 8/43 (18.6%) neonatos en el grupo control y 0/42 neonatos del grupo tratado con $p = 0.006$. Cuando se sumaron los casos definitivos y los probables, definidos como aislamiento de la misma bacteria, pero en quienes no se realizó el estudio molecular, se encontraron 13 infecciones en el grupo control y 2 en el tratado con vancomicina (RR 0.16; IC₉₅: 0.04 a 0.66; $p = 0.002$). Sólo

un neonato en el grupo de vancomicina tuvo niveles detectables del medicamento en suero (4.3 µg/mL) 24 horas después de haber discontinuado el tratamiento; no se detectaron microorganismos resistentes a vancomicina en los cultivos de vigilancia en piel o recto y ningún Gram positivo recuperado de piel, catéter o sangre mostró una concentración mínima inhibitoria > 2 µg/mL. Una deficiencia de este estudio es que los tiempos de permanencia de vancomicina en sello de catéter fue diferente si los neonatos tenían vía enteral o no; en un grupo fue de 60 minutos y en otro de 20 minutos (nutrición parenteral exclusiva), lo cual es una fuente potencial de error.

Safdar y Maki ^{Safdar 2006} hicieron un metaanálisis de estudios que usaron vancomicina en sello del catéter para prevenir infección relacionada con el mismo; de 63 publicaciones, excluyeron 56 e incluyeron 7, de las cuales una fue en adultos con cáncer, 5 en niños con cáncer y una en recién nacidos, que correspondió al estudio de Garland descrito anteriormente (Tabla 1). El metaanálisis de los 463 pacientes resultó en un efecto neto de reducción con un RR de 0.49 (IC95 de 0.26 a 0.95; p = 0.03) (Figura 2), y cuando se eliminaron los 3 estudios que usaron flujo y se dejaron sólo los que usaron sello del catéter, el efecto fue más importante con un RR de 0.34 (IC95 de 0.12 a 0.98; p = 0.04) (Figura 3). Ninguno de los 7 estudios encontró organismos resistentes a la vancomicina en el catéter; un estudio encontró un enterococo resistente a vancomicina de cultivo rectal de un paciente (1 de 463) cuatro meses después de iniciar con solución de heparina y vancomicina diariamente. ^{Henrickson 2000}

Safdar y Maki ^{Safdar 2006} concluyen que el uso de sello de catéter con vancomicina reduce substancialmente el riesgo de bacteriemia en pacientes vulnerables.

Tabla 1. Estudios incluidos en metaanálisis de sello de vancomicina. Tomado de Safdar. Safdar 2006

Población	Intervención	Vanco	Control
Niños con neoplasia hematológica	Bolo en cada uso	12.5%	27.5%
Niños con neoplasia maligna	Bolo en cada uso	31.3%	32.2%
Niños con neoplasia maligna	Bolo en cada uso	6.0%	8.0%
Adultos con cáncer	Sello por 60' cada 48 h	26.3%	28.3%
Niños con neoplasia hematológica	Sello en cada uso	17%	38.7%
Neonatos en terapia neonatal	Sello de 20-60' diario	16%	41.8%
Niños con cáncer	Bolo en cada uso	46.2%	59.0%

*Porcentaje de infección en cada grupo: Vanco = experimental.

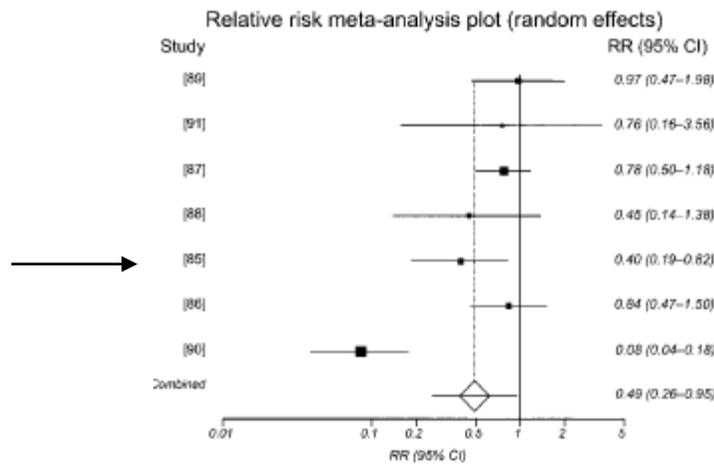


Figura 1. Metaanálisis del riesgo relativo de infección con vancomicina profiláctica en sello. Safdar 2006

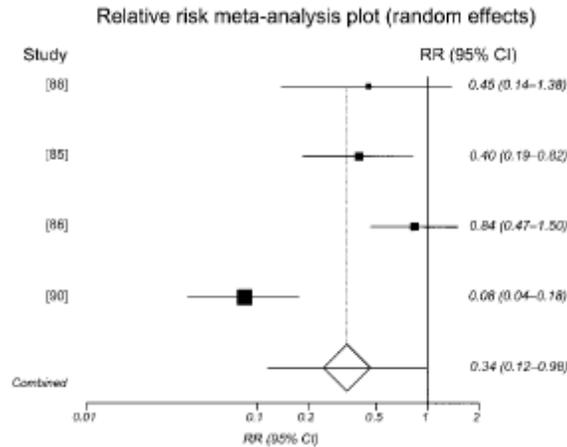


Figura 2. Análisis de estudios que usaron sello de vancomicina. Safdar 2006

El CDC no recomienda el uso rutinario de antibióticos por la preocupación de organismos resistentes, pero puede ser considerado en las unidades donde aún persisten infecciones asociadas a catéter a pesar del establecimiento de otras políticas. Garland 2009

El tratamiento de una infección asociada a catéter debe iniciarse cuando se documenta la infección. El tratamiento a través del catéter debe erradicar las infecciones debidas a estafilococo coagulasa negativa, pero si no se obtiene negativización después de algunos días, debe retirarse el catéter; Garland 2009 cuando es por Gram negativos o *Staphylococcus aureus* debe retirarse el catéter, al igual que la infección por hongos. Bejnamin 2001 El tratamiento inicial de sospecha de infección se hace en función de la epidemiología local y en caso de comprobarse con cultivos, se observará la sensibilidad de los gérmenes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El catéter central ha sido un avance en la atención médica y actualmente es indispensable en el tratamiento de neonatos en estado crítico porque permite garantizar un acceso venoso para administración de líquidos y medicamentos y evitar punciones repetidas, muchas de ellas fallidas, durante varias semanas. Inherente a la colocación y uso de dichos catéteres está el riesgo de infección por una vía directa al torrente sanguíneo evitando las barreras naturales de defensa.

La infección nosocomial es un problema reconocido universalmente y los grupos más vulnerables son los neonatos; la tasa de infecciones nosocomiales más altas en cualquier institución, se encuentran en las terapias intensivas, incluyendo a las neonatales. De acuerdo al INEGI, en el año 2008 la sepsis fue la segunda causa de muerte en el periodo neonatal con 1.3 muertes por 1,000 nacidos vivos (13%), el doble de muertes que las malformaciones de corazón (6.5%) y que la prematurez/bajo peso (6.4%), lo que refleja, entre otros factores, la mala respuesta del neonato al tratamiento médico, a pesar del enorme catálogo de antibióticos disponibles en el mercado. El evitar la colocación de catéteres centrales no es una solución, dado que neonatos que estarán hospitalizados por varias semanas estarían sometidos a punciones venosas repetidas, con el problema técnico de una vasculatura venosa de pequeño calibre y que no resiste por largo tiempo la aplicación de medicamentos químicamente irritantes. Por lo anterior, se debe buscar alternativas para disminuir el riesgo de infección por los accesos venosos centrales, necesarios en el tratamiento de los neonatos.

JUSTIFICACIÓN

En el departamento de neonatología del INP se tuvieron en el año 2009 a 328 egresos; a 221 de ellos (67.4%) se colocó algún acceso venoso central, ya sea de colocación umbilical, percutánea o por venodisección. De 5,121 días paciente, hubo 2,778 días catéter (54% de los días/ paciente). Si calculamos la incidencia de bacteriemia asociada a catéter de acuerdo con las cifras de la literatura internacional de 13 bacteriemias por 1,000 días/catéter,^{Lodha 2008} obtendríamos 36 infecciones anuales asociadas a catéter. El tratamiento de una bacteriemia en presencia de datos clínicos (sepsis) implica además de retirar el catéter central, un tratamiento antibiótico (generalmente doble esquema) por 14 días y en muchas ocasiones la colocación de un nuevo catéter central para administrar el tratamiento por el periodo comentado. El antibiótico usado en tal caso debe incluir cobertura para Gramnegativos hospitalarios y para Grampositivos de la piel, que pueden colonizar el catéter, y por su frecuencia, debe incluir cobertura para estafilococo resistente a la meticilina. Se requieren adicionalmente estudios de laboratorio (biometría hemática, proteína C reactiva, hemocultivos) en más de una ocasión. Si se suma el costo de hospitalización, medicamentos, estudios de laboratorio y/o gabinete, atención médica y paramédica, etc. será muy fácil inferir que el costo de la infección nosocomial es muy alto. Lo más importante es que se somete al neonato a más procedimientos dolorosos y a su vez a nuevos riesgos de infección por gérmenes oportunistas y de muerte por infección; todo ello, potencialmente evitable.

Como factores de riesgo para bacteriemia asociada a catéter han sido descritos también la estancia hospitalaria y la nutrición parenteral. Durante 2009, los 328 pacientes egresados de neonatología del INP tuvieron 1,877 días de UCIN y 1,809 días de nutrición parenteral; estos factores hacen más probable la infección nosocomial.

Las intervenciones que se realicen para evitar infecciones nosocomiales son altamente costo-efectivas, iniciando por un lavado de manos, manejo de catéteres con guantes estériles y con técnica aséptica, sin embargo, no han sido suficientes para abatir la incidencia de las mismas. El uso de vancomicina en el catéter de acuerdo al planteamiento de esta investigación, requerirá solamente de 50 µg al día por el tiempo dure el catéter (máximo 28 días) y se pretende que evite infección con tratamiento a dosis mucho mayores de dos antibióticos por 14 días. La dosis de vancomicina es de 10 mg/kg de dos a cuatro dosis al día dependiendo de la edad postconcepcional.

Es por ello que deben buscarse nuevas alternativas que sean eficientes, seguras y rentables. El presente estudio se propone para determinar la efectividad de un sello de vancomicina en el catéter en la reducción de la bacteriemia asociada a catéter central. En una segunda fase, si se comprueba nuestra hipótesis, se realizará un análisis de costo – efectividad que permita generación de guías de práctica clínica adecuadas para nuestro medio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la utilidad de la vancomicina en sello de catéter central para prevenir la bacteriemia por Grampositivos asociada a catéter en neonatos al compararla con placebo.

OBJETIVOS PRIMARIOS.

1. Comparar la incidencia de bacteriemia por Grampositivos asociada a catéter cuando se coloca un sello con vancomicina a 25 µg/mL ó placebo en el catéter central.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Conocer la etiología de la bacteriemia asociada a catéter en neonatos en el INP.
2. Realizar caracterización molecular de las cepas de estafilococo coagulasa negativa aisladas de hemocultivo y catéter.
3. Comparar las cepas aisladas de hemocultivo tomado a través del catéter ó a través de vena periférica y en su caso de punta de catéter.
4. Describir los patrones de resistencia a la vancomicina de los Grampositivos aislados en todos los cultivos durante el periodo del estudio.

HIPÓTESIS

El sello de catéter con una solución de vancomicina a 25 µg/mL disminuirá en un 50% la incidencia de bacteriemia por Grampositivos asociada a catéter central en neonatos al compararla con placebo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo.

PACIENTES Y MÉTODOS

POBLACIÓN UNIVERSO

- Pacientes menores de 28 días con catéter central.

POBLACIÓN ELEGIBLE

- Hospitalizados en neonatología del INP entre 1 de agosto de 2011 y durante el tiempo en que se recolecte la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con catéter venoso central instalado en las 48 h previas.
- Consentimiento firmado de los padres o tutores.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Colocación del catéter fuera del Instituto Nacional de Pediatría.
- Infusión continua de aminos vasoactivas, insulina ó anticomiciales.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Aislamiento bacteriológico en hemocultivo tomado antes de la aleatorización.
- Suspensión de maniobra por más de 48 h debido a medicamentos en infusión.
- Decisión parental de retirar a su bebé del estudio.
- Egreso por transferencia a otro servicio ó unidad médica.

Se aclara que los pacientes incluidos pueden dejar de ser neonatos en el transcurso del estudio sin que sea motivo de eliminación.

MÉTODO.

A los padres de neonatos elegibles con menos de 48 horas de colocado un catéter central y no tuvieron algún criterio de exclusión se les informó acerca del proyecto de investigación, los objetivos, beneficios y posibles riesgos y se les invitó a autorizar la inclusión de su hijo; en tal caso, se firmó el consentimiento por las partes involucradas. En este momento se incluyó el paciente en el estudio y se realizó la aleatorización por el método de los sobres cerrados (Ver anexo 1). El médico tratante será ajeno a la aleatorización. Se solicitó un hemocultivo a través del catéter y una determinación de creatinina sérica (basal). Se inició la recolección de datos demográficos en un formato elaborado para este proyecto.

Se formaron dos grupos: El grupo 1 experimental y el grupo 2 el control. Al grupo 1 se le aplicó al catéter central 0.5 ml de solución salina al 0.9% con 25 µg de vancomicina y 10 UI de heparina; al grupo 2, 0.5ml de solución fisiológica con 10 UI de heparina; en ambos casos con uso de guantes estériles y técnica aséptica. Los catéteres se cerraron dos veces al día, a las 9 y 19 h (esta última coincidiendo con el cambio de la nutrición parenteral, cuando estaba indicada) y se colocó la solución correspondiente en cada uno de los lúmenes y se cerró por 30 minutos. Al terminar el lapso, se aspiró 0.5 ml del catéter y se lavó con 0.5 ml de solución salina. La maniobra se llevó a cabo durante todos los días mientras el catéter estuvo colocado, por un tiempo máximo de

28 días. En el anexo 2 se puede consultar el procedimiento para la preparación cegada de las jeringas de solución salina, vancomicina y heparina (Solución A) y de solución salina y heparina (Solución B).

La política del departamento de Neonatología es que ante la sospecha de infección sistémica de un neonato, se solicitan estudios paraclínicos y si son sugestivos de sepsis se toman hemocultivos central y periférico antes de iniciar o cambiar esquema antibiótico. Esta decisión le corresponde al médico tratante, quien no conoció cuál de las dos soluciones es la que contiene vancomicina. Durante el periodo del estudio se mantuvo la misma política. El anexo 3 describe el procedimiento de la toma, transporte y lectura del hemocultivo.

En caso de sospecha o infección comprobada, fué decisión del médico tratante iniciar el esquema antibiótico en base a epidemiología local y/o resultados de los cultivos; habitualmente esta decisión es avalada por el departamento de Infectología del INP, quien debe autorizar el uso de medicamentos antibióticos de amplio espectro. En caso de tratamiento con Vancomicina no se eliminó el neonato del estudio.

Obligadamente, se tendría que caracterizar con detalle cualquier proceso infeccioso que se presentara en los pacientes enrolados, y dedicar mucha atención a los aislamientos de gram-positivos (estafilococos y enterococos). La caracterización debe incluir la determinación de sensibilidad a vancomicina, no sólo por el método estándar (discos, automatizada) sino por dilución seriada que es más sensible. Se anotó la presencia de otros patógenos, por la posibilidad de que ante una

disminución de infecciones por gran positivos, puedan incrementarse infecciones por gramnegativos y por hongos.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Género: Fenotípico. Tipo: Cualitativa tricotómica (Femenino, masculino, ambiguo).

Edad gestacional: Duración del embarazo en semanas completas. Tipo: Cuantitativa discreta. Medición: Fecha de la última menstruación, contando a partir del primer día de la última menstruación normal hasta el momento del nacimiento. Unidades: Semanas.

Peso al nacimiento: Primera medición de peso hospitalario. Tipo: Cuantitativa continua. Unidades: Gramos.

Edad: Días de vida extrauterina a la inclusión en el estudio. Tipo: Cuantitativa discreta. Forma de medición: Contabilización de días completos a partir del nacimiento. Unidades: Días.

Lugar: Sitio de inserción del catéter. Tipo: Cualitativa politómica: Cuello, brazo, ingle, umbilical, subclavio.

Duración: Tiempo de duración del catéter. Tipo: Cuantitativa discreta. Medición: Días desde la colocación hasta el retiro. Unidades: Días.

Días a infección: Tiempo desde la colocación del catéter al momento de la toma de hemocultivo que posteriormente resulta positivo. Tipo: Cuantitativa discreta. Medición: Contabilización de días. Unidades: Días completos.

Tiempo de nutrición parenteral: Días de uso del catéter para administración de nutrición parenteral. Tipo: Cuantitativa discreta. Medición: Contabilización de los días completos en que se administró. Unidades: Días completos.

Evaluación por sepsis. Le llamamos a la sospecha de infección sistémica que a juicio del médico tratante requiera toma de hemocultivos e inicio o cambio de antibióticos. Tipo: Cuantitativa discreta. Medición: Contabilización de las veces que el médico solicita nuevos estudios (hemocultivo) para detectar sepsis. Unidades: Número de veces.

VARIABLES DE DESENLACE:

Bacteriemia asociada a catéter: Hemocultivo tomado a través del catéter con crecimiento del mismo microorganismo que en hemocultivo tomado por vena periférica, con misma caracterización molecular.

Bacteriemia probablemente asociada a catéter. Hemocultivo tomado a través del catéter con crecimiento del mismo microorganismo que en hemocultivo tomado por vena periférica, sin realizar caracterización molecular de las cepas.

Bacteriemia primaria: Crecimiento de microorganismo en hemocultivo periférico sin crecimiento en el tomado a través del catéter.

Bacteriemia secundaria: Crecimiento de microorganismo en hemocultivo periférico cuando existe algún foco infeccioso evidente, independientemente del crecimiento en hemocultivo a través del catéter.

Colonización del catéter: Crecimiento de germen en hemocultivo tomado a través del catéter o en la punta del catéter después del retiro, sin crecimiento en hemocultivo periférico.

Resistencia bacteriana: Se catalogará cuando la concentración mínima inhibitoria para vancomicina sea superior a 4µg/mL para cualquier microorganismo aislado.

Tipo: Cualitativa dicotómica: No-sí.

Densidad de infección: Eventos de infección de catéter por cada 1000 días de estancia de catéter.

Hipoglicemia: Glucosa sérica menor de 60 mg/dL; con al menos un evento dentro de los 30 minutos posteriores al cierre del catéter. Tipo: Cualitativa dicotómica: No-sí.

Insuficiencia renal: Creatinina mayor de 1 mg/dL. Tipo: Cualitativa dicotómica: No-sí. En caso positivo, se anotará si existe alguna causa evidente.

Defunción: Muerte del paciente. Tipo: Cualitativa dicotómica (No, sí).

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo a la literatura, se ha reportado una incidencia de bacteriemia asociada a catéter en neonatos entre 18 y 30% ^{Garland 2005, Fallat 1998, Salzman 1993}; dado que los estudios se han realizado en unidades de países desarrollados y que la tasa de infecciones nosocomiales reportada es más baja que en el INP, se decide elegir la cifra mayor, del 30% (La tasa de infecciones nosocomiales en 2009 fue de 20%, entre 328 neonatos; 67% tuvo catéter central). Si la hipótesis a probar es una disminución del 50% de las bacteriemias en el grupo a tratar, tendríamos una incidencia final de 15%.

Se calculó el tamaño de la muestra de acuerdo a la fórmula descrita por Rosner ^{Rosner} con las siguientes variables:

- Valor de $p= 0.3$, valor de $q= 0.7$.
- Valor de $p_2= 0.15$, valor de $q_2= 0.85$.
- Alfa de 0.05 a una cola (se espera disminución de las bacteriemias).
- Poder del 80%.
- Grupo control del mismo tamaño que grupo experimental.

Substituyendo los valores de la fórmula se obtuvo una muestra con 95 pacientes por grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Primero se utilizó estadística descriptiva para conocer las características demográficas. Para las variables cuantitativas se usará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución es normal; en caso de que así sea, se expresan como media y desviación estándar; en caso contrario se expresan como mediana y valores mínimo y máximo.

Se comparan las variables entre los dos grupos usando para las variables continuas (peso, edad, estancia hospitalaria, y otras) la prueba t para muestras independientes.

En variables dicotómicas se usan prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher.

Se considera significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

FACTIBILIDAD.

Se cuenta con factibilidad financiera dado que el Instituto cuenta con vancomicina en su cuadro básico, es un medicamento que se usa frecuentemente en la institución.

También se dispone de medios de cultivo y pruebas de laboratorio.

Existe factibilidad técnica porque los hemocultivos son leídos rutinariamente por el laboratorio de microbiología del Instituto.

CONSIDERACIONES LEGALES Y ÉTICAS.

El Capítulo V de la Ley General de Salud, sobre la Investigación para la Salud, determina los lineamientos para la investigación en seres humanos en su artículo 100, que se describe a continuación:

ARTICULO 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV.- Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;

VI.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y

VII.- Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Capítulo I, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, en su artículo 17, menciona con respecto al riesgo de las investigaciones en su inciso III.- que la investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

La investigación aquí planteada no plantea un riesgo innecesario, sino por el contrario, trata de disminuir el riesgo de una complicación (infección) con el uso de un medicamento profiláctico (vancomicina), en un grupo específico (recién nacidos) con factores que favorecen la contaminación bacteriana (acceso venoso central) y evitando la administración sistémica de medicamento (sello del catéter).

Se informó a los padres las características, objetivos y posibles desenlaces de la investigación y que existe un grupo control al que no se administrará el medicamento; también saben que la asignación es aleatoria y que no podemos decidir voluntariamente a qué grupo podría pertenecer su hijo en caso de aceptar. Una vez de acuerdo, se solicitó su autorización a través de la firma de una Carta de Consentimiento Informado, que se puede leer en el anexo 4, la cual lleva los datos del bebé, del padre o tutor, de dos testigos y del investigador principal. Se redactó de acuerdo a lo sugerido por la Organización Mundial de la Salud.^{CIOMS 2002}

Se considera una investigación con riesgo mayor al mínimo porque se emplea un método aleatorio de asignación a la maniobra (sobre cerrado) y por tener un grupo control con placebo (solución salina heparinizada). No se requiere toma de productos sanguíneos para esta investigación, pero se observan los resultados de los estudios solicitados por el médico tratante como parte de la evaluación y tratamiento del paciente.

La investigación fue autorizada por la Comisión de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. Asimismo, es supervisada por ambas instancias a través de los reportes periódicos y extraordinarios (éstos últimos en caso de efectos adversos) a que estamos obligados. En caso de algún riesgo de lesiones graves o muerte, se suspenderá la investigación.

RESULTADOS

Se inició el proyecto el 13 de septiembre de 2012; aún no se ha alcanzado la muestra inicialmente calculada. Han sido elegibles 87 pacientes; no fue aceptado por los padres en 6 casos. En 6 casos se excluyó ó eliminó el paciente por tener un hemocultivo previo con crecimiento bacteriano; 13 se excluyeron porque el catéter se colocó sólo para una exsanguinotransfusión asumiéndose una permanencia entre 24 y 48 h. Se eliminaron 3 por infusión de aminas y 1 por defunción; tres de los eliminados entrarán en el análisis de intención a tratar ya que hubo más de 3 días de intervenciones; en el caso de la defunción, sólo tuvo una intervención.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Se incluye en este análisis 61 casos. 33 mujeres (54.1%), 27 varones (44.3%) y uno con ambigüedad de genitales. Abajo se muestra en la tabla 2 el comportamiento estadístico (tendencia central y dispersión) de algunas variables seleccionadas. 30 de los pacientes fueron de término y 31 pretérmino; la mediana de edad de gestación fue 36 semanas (26 a 42) y la media de peso de 2044 g (DE 786).

En la tabla 3 se anotan los diagnósticos de base que tuvieron los pacientes incluidos en el análisis; las primeras causas las ocupan prematuridad, gastrosquisis y atresia esofágica (62% entre los 3 diagnósticos).

El grupo control estuvo conformado por 29 pacientes (48%) y en experimental por 31 (52%).

Tabla 2. Comportamiento de variables seleccionadas de la muestra completa.

	Media	Desv. Est.	Min	Max	Mediana	Asim	Curtosis
Edad gestacional (semanas)	34.9	4.4	26	42	36	-0.39	-1.12
Peso (g)	2044	786	790	3560	2004	0.043	-1.15
Antibióticos previos (días)	5.4	6.9	0	32	2.0	2.1	5.0
Duración de catéter (días)	14.6	7.5	2	36	13	0.87	0.30
Nutrición parenteral (días)	12.5	10.7	0	64	10	2.1	7.9

Tabla 3. Diagnósticos de base en pacientes incluidos en análisis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Prematurez	17	27.9	27.9	27.9
Gastrosquisis	12	19.7	19.7	47.5
Atresia esofágica	9	14.8	14.8	62.3
Atresia intestinal	3	4.9	4.9	67.2
Enterocolitis necrosante	3	4.9	4.9	72.1
Ano imperforado	3	4.9	4.9	77.0
Intestino corto	2	3.3	3.3	80.3
Asfixia perinatal	1	1.6	1.6	82.0
Cefalohematoma infectado	1	1.6	1.6	83.6
Encefalocele	1	1.6	1.6	85.2
Válidos Encefalocele con MMC	1	1.6	1.6	86.9
Fractura de cráneo	1	1.6	1.6	88.5
Hernia diafragmática	1	1.6	1.6	90.2
Leucemia congénita	1	1.6	1.6	91.8
Meningitis por MMC*	1	1.6	1.6	93.4
Oclusión intestinal	1	1.6	1.6	95.1
Quiste de colédoco	1	1.6	1.6	96.7
Teratoma sacrococcígeo	1	1.6	1.6	98.4
VACTERL	1	1.6	1.6	100.0
Total	61	100.0	100.0	

*MMC: Mielomeningocele.

En las tablas 4 y 5 se muestra el porcentaje de niños con diferentes materiales del catéter colocado y el sitio en que fue insertado.

Tabla 4. Material del catéter

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Poliuretano	36	59.0	59.0	59.0
Silicón	22	36.1	36.1	95.1
Teflón	3	4.9	4.9	100.0
Total	61	100.0	100.0	

Tabla 5. Lugar de inserción

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
Brazo	20	32.8	32.8	32.8
Cuello	16	26.2	26.2	59.0
Ingle	13	21.3	21.3	80.3
Subclavio	7	11.5	11.5	91.8
Ombigo	4	6.6	6.6	98.4
Otro	1	1.6	1.6	100.0
Total	61	100.0	100.0	

ANÁLISIS BIVARIADO.

Se compararon algunas variables cuantitativas entre los grupos control y experimental con la prueba de t de Student, para saber si los grupos son similares.

Abajo se aprecian los valores de dichas variables.

Tabla 6. Estadísticos de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Valor de <i>p</i>
Edad gestacional	Solución X	29	34.83	4.209	0.90
	Solución Y	32	34.97	4.652	
Peso al nacer	Solución X	29	2077.52	757.030	0.76
	Solución Y	32	2015.09	824.129	
Edad a la primera maniobra	Solución X	29	14.34	14.309	0.46
	Solución Y	32	12.06	9.912	
Días con antibióticos antes del catéter	Solución X	29	6.14	7.215	0.46
	Solución Y	32	4.81	6.803	
Duración del catéter	Solución X	29	15.07	6.469	0.67
	Solución Y	32	14.25	8.428	
Días de nutrición parenteral	Solución X	29	13.24	9.949	0.64
	Solución Y	32	11.97	11.533	
Días de catéter a la infección	Solución X	29	3.14	6.317	0.68
	Solución Y	32	2.53	5.174	

Ninguna de las variables mostró diferencia significativa, lo cual nos indica que las variables independientes en ambos grupos son similares.

BACTERIEMIA POR CUALQUIER MICROORGANISMO.

En la tabla 7 se muestra la frecuencia de sepsis por cualquier organismo dependiendo del género; al observar que entre los varones la frecuencia fue de 14.8% vs 9.1% entre las mujeres, se buscó diferencia significativa entre la frecuencia de sepsis si el neonato era varón o no, y se muestra en la tabla 8, sin embargo no hubo diferencia significativa al encontrar un valor de p de 1.

Tabla 7. Infección según género.

			Sepsis por todas las causas		Total
			No	Sí	
Género	Femenino	Recuento	30	3	33
		% dentro de Género	90.9%	9.1%	100.0%
	Masculino	Recuento	23	4	27
		% dentro de Género	85.2%	14.8%	100.0%
	Ambigüo	Recuento	0	1	1
		% dentro de Género	0.0%	100.0%	100.0%
Total	Recuento	53	8	61	
	% dentro de Género	86.9%	13.1%	100.0%	

Tabla 8. Infección en varones.

			Sepsis por todas las causas		Total
			No	Sí	
Masculino	No	Recuento	30	4	34
		% dentro de Masculino	88.2%	11.8%	100.0%
	Sí	Recuento	23	4	27
		% dentro de Masculino	85.2%	14.8%	100.0%
Total	Recuento	53	8	61	
	% dentro de Masculino	86.9%	13.1%	100.0%	

El valor de p es = 1

En la tabla 9 se presentan algunas variables independientes comparándolas en neonatos que desarrollaron o no bacteremia por cualquier germen, encontrando diferencia estadísticamente significativa los días de antibióticos antes de colocar el catéter (sin bacteremia 6 días vs 1.3 días en neonatos sin bacteremia). Aunque los días de duración del catéter (14 vs 18.7), de nutrición parenteral (11.6 vs 18.6) y la estancia hospitalaria (31.6 vs 39.8) fueron diferentes, no hubo significancia estadística.

Tabla 9. Comparación de variables seleccionadas en neonatos con y sin bacteriemia.

Variable	Sin bacteriemia	Bacteriemia	p
Edad gestacional (Semanas)	34.7	35.8	0.51
Peso al nacer (g)	2042	2058	0.96
Número de catéter	1.5	1.3	0.47
Antibióticos antes del catéter (días)	6.0	1.38	0.00
Duración del catéter (días)	14.0	18.7	0.97
Nutrición parenteral (días)	11.6	18.6	0.38
Estancia hospitalaria (días)	31.6	39.8	0.44

Bacteriemia se definió con crecimiento en algún hemocultivo.

Se buscó relación entre el material del catéter y el sitio de inserción del mismo con la frecuencia de sepsis por cualquier microorganismo; sólo se encontró una significancia estadística cuando el catéter fue subclavio con una $p=0.004$ (tabla 10).

Tabla 10. Infección si el catéter es subclavio.

			Sepsis por todas las causas		Total
			No	Sí	
Subclavio	No	Recuento	50	4	54
		% dentro de Subclavio	92.6%	7.4%	100.0%
Subclavio	Sí	Recuento	3	4	7
		% dentro de Subclavio	42.9%	57.1%	100.0%
Total		Recuento	53	8	61
		% dentro de Subclavio	86.9%	13.1%	100.0%

Valor de $p= 0.004$

BACTERIEMIA POR GRAMPOSITIVOS.

Mostramos a continuación la tabla 11 con algunas variables de desenlace y su relación con los grupos de estudio.

Tabla 11. Variables de desenlace entre ambos grupos.

Variable	Placebo*	Vancomicina*	Valor de p
Días a la infección	3.14	2.53	0.68
Evaluaciones por sepsis (pp)	0.38	0.22	0.21
Días de vancomicina sistémica	3	1	0.09
Días de estancia	31.4	33.9	0.61

*Se anotan los valores promedio
pp: por paciente.

Ninguna de las variables de desenlace analizadas muestra diferencia estadísticamente significativa. En el grupo control se aplicaron en total 87 días/ paciente de vancomicina mientras que en el grupo experimental 32; la diferencia muestra sólo una tendencia a la significancia ($p= 0.09$).

La sospecha de infección se puede apreciar abajo entre los grupos; aunque hubo diferencias en la proporción de los neonatos en quien se sospechó infección con 24.1% entre los controles y 15.6% en el grupo experimental, la p de 0.523 no es significativa.

Uno de los desenlaces importantes es la evaluación por sospecha de sepsis; la tabla 13 muestra los datos. No hay diferencias entre los grupos.

Tabla 12. Sospecha de infección entre los grupos.

			Sospecha de infección		Total
			No	Sí	
Grupo	Placebo	Recuento	22	7	29
		% dentro de Grupo	75.9%	24.1%	100.0%
Grupo	Vancomicina	Recuento	27	5	32
		% dentro de Grupo	84.4%	15.6%	100.0%
Total		Recuento	49	12	61
		% dentro de Grupo	80.3%	19.7%	100.0%

Valor de $p = 0.523$

Tabla 13. Alguna evaluación por sepsis.

			Alguna evaluación x sepsis		Total
			No	Sí	
Grupo	Solución X	Recuento	19	10	29
		% dentro de Grupo	65.5%	34.5%	100.0%
Grupo	Solución Y	Recuento	25	7	32
		% dentro de Grupo	78.1%	21.9%	100.0%
Total		Recuento	44	17	61
		% dentro de Grupo	72.1%	27.9%	100.0%

El valor de p es de 0.392; no significativo.

La variable de desenlace más importante es la infección en torrente sanguíneo o en catéter, que finalmente evalúa la respuesta a la profilaxis con el sello de vancomicina.

A continuación se presentan en las tablas 14 a 16, los datos entre los grupos.

Tampoco hay diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 14. Hemocultivo venoso periférico entre los grupos

		Hemo venoso periférico		Total	
		Negativo	Positivo		
Grupo	Solución X	Recuento	26	3	29
		% dentro de Grupo	89.7%	10.3%	100.0%
Grupo	Solución Y	Recuento	29	3	32
		% dentro de Grupo	90.6%	9.4%	100.0%
Total		Recuento	55	6	61
		% dentro de Grupo	90.2%	9.8%	100.0%

El valor de p es de 1.

Tabla 15. Crecimiento en hemocultivo central según grupo de estudio.

		Hemocultivo por catéter		Total	
		Negativo	Positivo		
Grupo	Solución X	Recuento	26	3	29
		% dentro de Grupo	89.7%	10.3%	100.0%
Grupo	Solución Y	Recuento	30	2	32
		% dentro de Grupo	93.8%	6.2%	100.0%
Total		Recuento	56	5	61
		% dentro de Grupo	91.8%	8.2%	100.0%

El valor de p es de 0.662: NS.

Tabla 16. Crecimiento bacteriano en cultivo de punta de catéter, según grupo.

		Punta de catéter		Total	
		Negativo	Positivo		
Grupo	Solución X	Recuento	28	1	29
		% dentro de Grupo	96.6%	3.4%	100.0%
	Solución Y	Recuento	30	2	32
		% dentro de Grupo	93.8%	6.2%	100.0%
Total		Recuento	58	3	61
		% dentro de Grupo	95.1%	4.9%	100.0%

El valor de p es de 1.0

Los microorganismos aislados se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Aislamiento microbiológico.

Caso	Grupo	Hemocultivo periférico	Hemocultivo central	Punta de catéter
10	Vancomicina	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
54	Vancomicina	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
69	Vancomicina	<i>Cándida albicans</i>	Neg	Neg
27	Placebo	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Neg
33	Placebo	Neg	Neg	<i>S. epidermidis</i>
38	Placebo	<i>S. epidermidis</i>	<i>Ralstonia pickettii</i>	Neg
66	Placebo	<i>S. saprophyticus</i>	Neg	Neg
67	Placebo	Neg	<i>S. epidermidis</i>	Neg

El diagnóstico dependiendo del aislamiento bacteriano se muestra en la tabla 18, comparativamente entre los grupos.

Tabla 18. Sepsis asociada a catéter en ambos grupos.

		Sepsis por G+ Asociada a Catéter		Total	
		No	Sí		
Grupo	Solución X	Recuento	27	2	29
		% dentro de Grupo	93.1%	6.9%	100.0%
	Solución Y	Recuento	31	1	32
		% dentro de Grupo	96.9%	3.1%	100.0%
Total		Recuento	58	3	61
		% dentro de Grupo	95.1%	4.9%	100.0%

El valor de p es de 0.6

DISCUSIÓN

El estudio ha llevado más tiempo del inicialmente planeado por varios motivos: se hizo el cálculo inicial en función de los catéteres históricamente contabilizados en el departamento de Neonatología, sin embargo, no participan aquéllos que se colocan antes de su llegada al INP y tampoco participan los que tienen infusiones que no pueden detenerse para el sello de catéter: aminoradas principalmente, con lo cual, la mayoría de los cardiópatas (un grupo grande en el servicio) no entran al proyecto. Tampoco incluimos a neonatos a quien se les coloca un catéter central para exsanguinotransfusión, pues se retira en un periodo de tiempo corto (un par de días máximo) y muestran poco riesgo de infección; de incluirlos la investigación presentaría un error sistemático.

La proporción de hombres: mujeres es similar. Los diagnósticos más frecuentes (80%) de los pacientes que participaron en la investigación son los enfermos crónicos que requieren un catéter central, principalmente para nutrición parenteral (sólo 4 pacientes de la muestra total no tuvieron nutrición parenteral) y corresponden a prematuridad, gastrosquisis, atresia esofágica e intestinal, enterocolitis necrosante, ano imperforado e intestino corto.

Las poblaciones de los grupos de estudio y control son similares, como quedó demostrado en la tabla 6, donde no hay diferencias significativas en las variables independientes, lo cual da validez a los resultados.

Inicialmente buscamos relación entre variables independientes e infección por cualquier microorganismo. Los hombres mostraron una frecuencia de infección de

14.8% vs 9.1% en las mujeres, sin embargo, al comparar ambos grupos con prueba χ^2 no encontramos diferencia estadística con un valor de $p = 1$.

De las variables independientes del huésped sólo encontramos los días de antibióticos antes de la colocación del catéter como factor asociado, ya que entre los neonatos que desarrollaron bacteriemia se aplicaron en promedio 1.38 días vs 6 días previos en los neonatos que no desarrollaron infección del torrente sanguíneo; aunque se puede prestar a discusión, el uso de antibióticos previos protegió a los neonatos de infección sistémica; finalmente usamos doble esquema antibiótico en todos los casos.

Al buscar relación entre el material de catéter y el sitio de inserción contra bacteriemia por cualquier organismo, identificamos que la inserción subclavia muestra significativamente más bacteriemia con incidencia de 57.1% vs 7.4% cuando la inserción fue en otra localización con un valor de $p = 0.004$. No encuentro una explicación para este hallazgo, ya que la localización no está cercana de sitios contaminados como pudiera ser la inserción femoral y tampoco ha sido reportado previamente.

Entre las variables de desenlace se encontró en los neonatos con bacteriemia, mayor duración del catéter (18.7 vs 14 días) y mayor estancia hospitalaria (39.8 vs 31.6 días) que en los neonatos sin bacteriemia por cualquier organismo. La explicación es sencilla, pues los neonatos que tienen una infección asociada a la atención de la salud, requieren tratamiento antibiótico extra que no requieren los pacientes sin infección agregada, lo cual hace necesario mantener el catéter más tiempo y que el

paciente permanezca hospitalizado más días. Aunque ninguna de estas variables mostró diferencia estadísticamente significativa, ambas son de importancia clínica y económica (8 días hospitalizado y con tratamiento); sin embargo la diferencia no es estadísticamente significativa.

ANÁLISIS DE LOS GRUPOS PLACEBO Y VANCOMICINA.

De las variables de desenlace secundarias investigadas, no encontramos alguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Los días de aplicación de vancomicina sistémica fueron diferentes: 87 días totales en grupo placebo y 32 días en el de vancomicina, que indican un promedio de 3 vs 1 día; muestran una tendencia a la significancia ($p= 0.09$). En el grupo control se hicieron 11 evaluaciones por sepsis vs 7 en el grupo experimental; usando los promedios por paciente el valor de p es de 0.21, valor no significativo.

En el grupo control se realizaron 11 evaluaciones por sepsis que corresponden al 34.5% vs. 21.9% en el grupo experimental. La p fue no significativa.

Las variables de desenlace más importantes son los aislamientos bacterianos en sangre. La proporción de hemocultivo periférico, central y de punta de catéter con crecimiento de cualquier microorganismo no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo hay diferencias en el hemocultivo central con más proporción en el grupo control (10.3% vs. 6.2%, $p= 0.6$).

En el grupo control hubo 2/27 sepsis por Grampositivos (6.9%) vs 1/31 (3%) en el grupo de vancomicina; el valor de p también es de 0.6 y al igual que en el caso

anterior, no podemos concluir al momento si la vancomicina en sello de catéter es de utilidad o no para prevenir bacteriemia por Grampositivos.

La densidad de infección fue de 4.6 x 1,000 días catéter en el grupo control contra 2.3 sepsis por cada 1,000 días catéter en el grupo experimental. Se muestra una reducción justo del 50%, sin embargo, los pocos aislamientos hasta el momento, hacen que los datos no tengan significancia estadística.

CONCLUSIONES

Se ha podido demostrar una mayor proporción de sepsis cuando el catéter se inserta en la vena subclavia y una menor proporción de sepsis por cualquier microorganismo cuando el neonato ha tenido más días de antibióticos sistémicos profilácticos. Aunque la densidad de infección es 50% menor en el grupo experimental al compararse con el grupo control, es necesario continuar con la investigación para evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

BIBLIOGRAFÍA.

- Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1513-1518.
- Amaya E, Cáceres M, Fanc H, Torres-Ramírez A, Palmgreen AC, Nord CE et al. Antibiotic resistance patterns in gram-negative and gram-positive bacteria causing septicemia in newborns in León, Nicaragua: correlation with environmental samples. *J Chemother* 2010; 22(1): 25-9.
- Ben Saida N, Ferjéni A, Benhadjtaher N, Monastiri K, Boukadida J. Clonality of clinical methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolates in a neonatal intensive care unit. *Pathol Biol (Paris)* 20016; 54(6): 337-42.
- Benjamin DK Jr, Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinney RE, Cotton M et al. Bacteremia, central catheters and neonates: when to pull the line. *Pediatrics* 2001; 107(6): 1272-6.
- Bradford R, Abdul Manan R, Daley AJ, Pearce C, Ramalingam A, D'Mello D et al. Coagulase-negative staphylococci in very low-birth-weight infants: inability of genetic markers to distinguish invasive strains from blood culture contaminants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(5): 283-90.
- Brito DV, von Dolinger EJ, Abdallah VO, Darini AL, Gontijo Filho P. Two outbreaks of mixed etiology associated with central venous catheters inserted by phlebotomy in critical neonates. *Braz J Infect Dis* 2009; 13(3): 177-82.
- Brooker RW, Keenan WJ. Catheter related bloodstream infection following PICC removal in preterm Infants. *J Perinatol* 2002; 27(3): 171-174.

- Chien LY, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(6): 505-511.
- Chung MH, de Lencastre H, Matthews P, Tomasz A, Adamsson I, Aires de Sousa M et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. *Microb Drug Resist* 2000; 6 (3): 189-198.
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Chile: OPS/ OMS, 2002.
- Craft A, Finer N. Nosocomial coagulase negative staphylococcal (CoNS) catheter-related sepsis in preterm infants: definition, diagnosis, prophylaxis and prevention. *J Perinatol* 2001; 21(3): 186-192.
- Cunha ML, Rugolo LM, Lopes CA. Study of virulence factors in coagulase-negative staphylococci isolated from newborns. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(6): 661-8.
- DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, Dueñas M, Walker W, Polak M et al. Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr* 2007; 151(3): 260-5.
- Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing and treating neonatal sepsis. *PLoS Medicine* 2010; 7(3): 1-8.
- Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA et al. National healthcare safety network (NHSN) report, data summary for 2006, issued June 2007. *Am J Infect Control* 2007; 35(5): 290-301.

- Eftekhar F, Speert DP. Biofilm formation by persistent and non- persistent isolates of *Staphylococcus epidermidis* from a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2009; 71(2): 112-6.
- Fallat ME, Gallinaro RN, Stover BH, Wilkerson S, Goldsmith LJ. Central venous catheter BSIs in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1383-1387.
- Foka A, Chini V, Petinaki E, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, Dimitracopoulos G et al. Clonality of slime- producing methicillin- resistant coagulase- negative staphylococci disseminated in the neonatal intensive care unit of a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(12):1230-3.
- Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, Maki DG. A Vancomycin-heparin lock solution for prevention of nosocomial bloodstream infection in critically ill neonates with peripherally inserted central venous catheters: A prospective, randomized trial. *Pediatrics* 2005; 116(2): e198205.
- Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC et al. A randomized trial comparing povidone- iodine to a chlorhexidine gluconate- impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 2001; 107(6): 1431-6.
- Garland JS, Kannenberg SM, Porter DM. Reducing PICC- related blood-stream infections (CRBSI) and systemic vancomycin use in VLBW neonates with routine use of vancomycin/ Heparin lock solution. [Abstract]. *Pediatr Res* 2004; 55 (4 part 2): 392A.
- Garland JS, Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2009; 36: 1-13.

- Garza-González E, López D, Pezina C, Muruet W, Bocanegra-García V, Muñoz I et al. Diversity of staphylococcal cassette chromosome mec structures in coagulase-negative staphylococci and relationship to drug resistance. *J Med Microbiol* 2010; 59 (Pt 3): 323-9. Epub 2009 Dec 10.
- Gray JE, Richardson DK, McCormick MC, Goldman DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use and outcome. *Pediatrics* 1995; 95: 225-230.
- Grohskopf L, Huskins WC, Sinkowitz-Cochran RL, Levine GL, Goldmann DA, Jarvis WR et al. Use of antimicrobial agents in US Neonatal and pediatric intensive patients. *Pediatric Infect Dis J* 2005; 24(9): 766-773.
- Härtel C, Osthues I, Rupp J, Haase B, Röder K, Göpel W et al. Characterisation of the host inflammatory response to *Staphylococcus epidermidis* in neonatal whole blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(2): F140-5.
- Hira V, Sluijter M, Estevao S, Horst-Kreft D, Ott A, de Groot R et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in intensive care neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(7): 607-12.
- Jiménez E, Delgado S, Maldonado A, Arroyo R, Albújar M, García N et al. *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiol* 2008; 10(8): 143.
- Khashu M, Osiovich H, Henry D, Al Khotani A, Solimano A, Speert DP Persistent bacteremia and severe thrombocytopenia caused by coagulase-negative *Staphylococcus* in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2006; 117(2): 340-8.

- Klingenberg C, Aarag E, Ronnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Kjeldsen G et al. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates. Association between antibiotic resistance, biofilm formation and the host inflammatory response. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9): 817-22.
- Klingenberg C, Ronnestad A, Anderson AS, Abrahamsen TG, Zorman J, Villaruz A et al. Persistent strains of coagulase- negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(11): 1100-11.
- Lodha A, Furlan AD, Whyte H, Moore AM. Prophylactic antibiotics in the prevention of catheter-associated bloodstream bacterial infection in preterm neonates: a systematic review. *J Perinatol* 2008; 28: 526-533.
- Marconi C, Cunha ML, Lyra JC, Bentlin MR, Batalha JE, Sugizaki et al. Usefulness of catheter tip culture in the diagnosis of neonatal infections. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85(1): 80-3.
- Milisavljevic V, Wu F, Cimmotti J, Haas J, Della-Latta P, Larson E et al. Genetic relatedness of *Staphylococcus epidermidis* from infected infants and staff in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2005; 33(6): 341-7.
- National Nosocomial Infection Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-485.
- Nelson A, Hultenby K, Hell E, Riedel HM, Brismar H, Flock JI et al. *Staphylococcus epidermidis* isolated from newborn infants express pilus-like structures and are inhibited by the cathelicidin-derived antimicrobial peptide LL37. *Pediatr Res* 2009; 66(2): 174-8.

- Nistala K, Nicholl R. Should preterm neonates with a central venous catheter and coagulase negative staphylococcal bacteraemia be treated without removal of the catheter? *Arch Dis Child* 2003; 88(5): 458-9.
- Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with centers for disease control and prevention 12 steps Campaign to Prevent Antimicrobial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(12): 1047-1051.
- Paulson PR, Miller KM. Neonatal peripherally inserted central catheters: recommendations for prevention of insertion and postinsertion complications. *Neonatal Netw* 2008; 27(4): 245-57.
- Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. *Adv Neonatal Care* 2002; 2(6): 304-15,
- Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length stay, extra costs and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598-601.
- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 6th ed. Belmont CA: Thomson Brooks/ Cole, 2006.
- Safdar N, Maki DG. Use of Vancomycin-Containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: A meta-analysis of prospective, randomized trials.
- Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 1993; 167: 487-490.

- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr* 2001; 139: 821-827.
- Sullivan J, Tobías JD. Preliminary experience with the use of linezolid in infants for the completion of antibiotic therapy in the outpatient setting after admission to the pediatric intensive care unit. *Am J Ther* 2006; 13(6): 473-7.
- Venkatesh MP, Placencia F, Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17(3): 120-7.
- Weisman LE. Antibody for the prevention of neonatal nosocomial staphylococcal infection: a review of the literature. *Arch Pediatr* 2007; 14 Suppl 1: S31-4.

ANEXOS

ANEXO 1. ALEATORIZACIÓN.

Se prepararon 15 tarjetas con la leyenda: Grupo A y 15 tarjetas con la leyenda: Grupo B. Cada tarjeta se introdujo en un sobre y se selló. Los sobres se mezclaron. Al incluir a un paciente, después de firmar el consentimiento informado, se extrajo un sobre. En ese momento quedó asignado al grupo al que perteneció, desconociendo el familiar (y el médico tratante, quien no estuvo presente en la aleatorización), el tipo de solución que se aplicó al catéter del paciente. Cuando sólo quedaban 5 sobres, se prepararon otras 15 tarjetas de cada grupo con el mismo procedimiento y así hubiera siempre la posibilidad de elegir.

Se decidió hacer bloques balanceados para pacientes con peso menor de 1,500 g, dado que se supuso una pequeña proporción de pacientes con este peso en el departamento de neonatología tratando así evitar que los pocos pacientes con este peso quedaran en un mismo grupo.

Se prepararon 5 tarjetas con la leyenda: Grupo A y 5 tarjetas con la leyenda Grupo B y se introdujeron en sobres individuales con la Leyenda: Menores de 1,500 g.

ANEXO 2. PREPARACIÓN DE JERINGAS CON HEPARINA.

Se prepararon las jeringas con 0.5 mL de solución rotuladas como A ó B con el siguiente contenido:

Solución A:

- Sol. Fisiológica 0.5 mL
- Heparina 10 UI
- Vancomicina 25 µg

Solución B:

- Sol. Fisiológica 0.5 mL
- Heparina 10 UI

Las jeringas ostentaron una etiqueta con la leyenda Solución A Proyecto Vancomicina Profiláctica; o bien Solución B Proyecto Vancomicina Profiláctica. En todos los casos se anotó la fecha de caducidad de la solución preparada. La duración máxima de Vancomicina ya preparada fue de 96 h.

ANEXO 3. TOMA DE CULTIVOS.

Periférico. El médico se coloca gorro y cubrebocas. Se realiza lavado no quirúrgico de manos y antebrazos. Se coloca con técnica aséptica bata y guantes estériles. Previa antisepsia del área se punciona una vena periférica y se obtiene 1 mL de sangre, saca la aguja, la cambia por otra nueva y estéril y punciona el medio de cultivo portátil para colocar la sangre extraída.

Central. El médico se coloca gorro y cubrebocas. Se realiza lavado no quirúrgico de manos y antebrazos. Se coloca con técnica aséptica bata y guantes estériles. Previa antisepsia del área proximal del catéter, con una jeringa estéril extrae 0.5 ml de sangre y cambia de jeringa a otra estéril; extrae 1 mL de sangre, desatornilla la jeringa, coloca una aguja nueva y estéril y punciona el medio de cultivo portátil para colocar la sangre extraída. Finalmente regresa la sangre extraída y aplica 0.5 ml de solución fisiológica para lavar el catéter.

Cultivo de punta de catéter. El médico se coloca gorro y cubrebocas. Se realiza lavado no quirúrgico de manos y antebrazos. Se coloca con técnica aséptica bata y guantes estériles. Previa antisepsia del área del catéter, corta la sutura que lo sujeta y saca el catéter. Manteniendo la punta sin tocar alguna superficie, la corta a 1 cm de tal modo que la punta caiga dentro de un frasco estéril y lo sella.

En todos los casos se identifican las muestras y se envían al laboratorio de bacteriología para su proceso.

ANEXO 4. CUIDADOS DEL CATÉTER.

La política del departamento de Neonatología para el cuidado del catéter incluye:

1. Instalación con técnica aséptica: uso de bata y guantes estériles; gorro y cubrebocas. Antisepsia de la región.
2. Colocación de una gasa estéril en las uniones del catéter con los equipos de venoclisis. Su manejo (para cambio de equipo o de soluciones) será con guantes estériles.
3. Cierre de los lúmenes no funcionales con un tapón del catéter, antiséptico fuera del tapón y se cubre con gasa estéril, fijando con tela adhesiva para sellarlo.
4. En sitio de inserción del catéter, se fija con cinta adhesiva transparente y estéril. Se coloca un letrero con la fecha y hora de colocación del catéter y de la última curación.
5. Diariamente se vigila por datos de infección.
6. En caso de no haber cinta transparente y se fije con tela adhesiva (colchón de gasa intermedio), se cambia cada 48 h, realizando curación con solución antiséptica, colocación de colchón de gasa de aproximadamente 1 cm² y posteriormente la tela adhesiva; en tal caso se anota fecha de curación y persona que la realizó.
7. En caso de notar secreción en el sitio de inserción del catéter, se retira y se cultiva la punta.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimados padres (y tutores):

Se les invita a permitir que su hijo: _____ con registro en el INP número _____ participe en el proyecto de investigación titulado ***“Estudio aleatorizado, controlado y doble ciego de uso de vancomicina en sello de catéter para prevenir bacteriemia asociada a catéter central en neonatos”***.

A su hijo se le colocó un catéter venoso central por indicación de su médico tratante y por eso es candidato para participar. Usted puede permitir libre y voluntariamente que su hijo participe o negarse a que participe o retirarse en cualquier momento sin que ello tenga alguna sanción o pierda los beneficios de su tratamiento en este Instituto.

El catéter es conveniente en su hijo porque evitará que le piquen repetidas ocasiones para aplicarle medicamentos y tomarle muestras de sangre, pero también tiene el riesgo de que a través de dicho catéter puedan entrar algunas bacterias a su sangre y crear una infección llamada sepsis. El objetivo de la investigación es determinar si un antibiótico (llamado vancomicina) puesto en el catéter es útil para prevenir una infección generalizada al compararlo con suero sin antibiótico. Este antibiótico se usa regularmente en bebés cuando hay una infección grave por algunas bacterias específicas.

El procedimiento es colocar el antibiótico en el catéter por 30 minutos y luego retirarlo sin que pase al bebé; esto lo realizaremos dos veces al día. Normalmente no se coloca ningún antibiótico en el catéter para prevenir infección.

Para conocer si realmente es de utilidad, se formarán dos grupos: al primero sí se le pondrá el antibiótico y al segundo sólo se le pondrá suero fisiológico. Nosotros no podemos decidir a quién se le pondrá el antibiótico, así que será la suerte quien lo decida; en caso de aceptar, abriremos un sobre sellado en el cual dirá a qué grupo entrará su bebé (grupo A o grupo B) y ni usted ni su médico tratante sabrán qué sustancia se estará poniendo a su bebé, hasta que termine el estudio. En caso de que su bebé tenga el catéter más de un mes, se suspenderá esta maniobra a los 28 días.

Como parte de esta investigación se tomará un ml de sangre para determinar creatinina a través del catéter colocado, por lo que no se causará ningún dolor a su bebé; en caso de que su médico sospeche que su bebé tiene alguna infección, solicitará los estudios habituales para diagnosticarla, incluido un hemocultivo a través del catéter y otro a través de una vena; aunque ninguno de estos estudios será solicitados como parte de la investigación, si observaremos y anotaremos los resultados de los cultivos que su médico solicite.

Es importante que no se le pagará ningún dinero en caso de que su bebé participe en el estudio. En caso de que nuestra sospecha sea cierta, se puede evitar una infección en los bebés que se les coloque el antibiótico en el catéter, y en tal caso, los bebés salen beneficiados, el costo de la hospitalización será menor y su bebé podrá ir antes a casa. No esperamos ninguna complicación porque el antibiótico no pasa a su sangre, pero estaremos pendientes de que así sea y no tenga algún efecto secundario; para ello vigilarémos una sustancia llamada creatinina en la sangre, una vez cada semana y para ello tomaremos a través del catéter 1 ml de su sangre. Como es una sustancia que los médicos miden con regularidad, podremos utilizar los datos que obtiene su médico en caso de que la solicite y en ese caso no solicitaremos otra especial. En caso de encontrar estas pruebas alteradas, se suspenderá la intervención en el catéter de su hijo y se les informará a usted y a su médico quien dará el tratamiento necesario.

Existe la posibilidad de que con el tiempo, las bacterias se hagan resistentes a este antibiótico y en tal caso una infección por la bacteria que se quiere evitar tendría que tratarse con otros antibióticos; en ese caso, nosotros le informaremos a usted.

Esta investigación no será pagada por ninguna empresa comercial; nadie nos pagará por realizarla y nuestro interés es solamente científico.

Esta investigación ha sido aprobada por la Comisión de Investigación y el Comité de Etica del Instituto y está supervisada periódicamente, protegiendo en todo momento la seguridad de su bebé.

Finalmente queremos informarle que los datos personales de su bebé serán guardados en forma confidencial y no se le dirán a nadie. Los resultados de toda la investigación en conjunto sí se darán a conocer a los médicos y esperamos publicarlo en una revista científica. Cualquier duda puede contactarme con los datos anotados debajo de esta hoja o acudir con el presidente del Comité de Etica en el 1er piso de la Torre de Investigación.

Me han explicado en qué consiste este estudio y he decidido que mi bebé de apellidos

_____ Si _____ No _____ participe.

Nombre y firma del padre: _____ Fecha _____

Domicilio: _____

Testigo 1: Nombre, firma y domicilio: _____

_____ Fecha: _____ .

Testigo 2: Nombre, firma y domicilio: _____

_____ Fecha: _____ .

Investigador: Dr. Carlos López Candiani. Av. Insurgentes Sur 3700 –C Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán 04530 México D.F. Tel: 1084-0900 ext. 1352, 1232 y 1247. Firma: _____.

México D. F. a _____ de _____ de 20 _____.

Usted debe recibir copia de este documento.