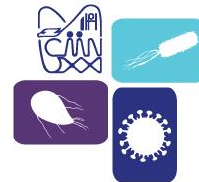




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
“Centro Médico Nacional Siglo XXI”



INFECTOLOGÍA

“PROFILAXIS CON SELLOS DE ETANOL PARA REDUCIR LAS INFECCIONES
RELACIONADAS AL CATÉTER VENOSO CENTRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
NUTRICIÓN PARENTERAL”

TESIS
Para obtener el Título de Especialista en

INFECTOLOGÍA

Presenta:
Dra. Selene Villagómez López

Tutor:
Dra. María Guadalupe Miranda Novales



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Viernes, 20 de abril de 2018.**

**DR. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES
P R E S E N T E**

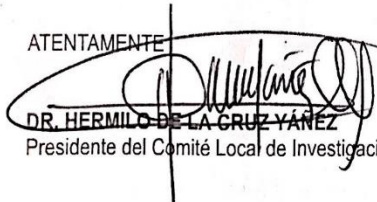
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Profilaxis con sellos de etanol para reducir infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro R-2018-3603-020

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DATOS DE LOS INVESTIGADORES

TUTOR

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Coordinación de Investigación en Salud, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Teléfono: 56 276900 ext 22507

E-mail: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

COTUTOR

Dra. María Salomé Ayana Florez

Servicio de Nutrición Parenteral y Enteral Especializada, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Teléfono: 56-27-69-00 Ext 22378.

E-mail: mariasalomeanayaflorez@yahoo.com.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

Jefatura de Lactantes

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Teléfono: 56-27-69-00 Ext 22474

E-mail: leoncio.peregrino@imss.gob.mx

TESISTA

Dra. Selene Villagómez López

Médico Residente de Infectología Pediátrica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 55-85-49-60-16.

E-mail: sel_1007@hotmail.com

Índice

Resumen	5
Marco Teórico	6
Justificación	14
Planteamiento del problema	15
Pregunta de Investigación	15
Hipótesis	15
Objetivo general	15
Material y Métodos	16
Diseño	16
Lugar y de Estudio	16
Universo de Estudio	16
Periodo de Estudio	16
Criterios de Inclusión	16
Criterios de Exclusión	16
Tamaño de Muestra	16
Variables	17
Descripción General del Estudio	19
Análisis Estadístico	20
Aspectos Éticos	21
Resultados	22
Discusión	28
Conclusiones	30
Referencias	31
Anexos	33

RESUMEN

TÍTULO

Profilaxis con sellos de etanol para reducir infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral

ANTECEDENTES: Los pacientes que reciben nutrición parenteral a través de un catéter venoso central, están en riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas al uso del dispositivo. Entre las estrategias para disminuir las infecciones se encuentra la aplicación de sellos de etanol. El etanol es un antiséptico, bactericida y fungicida, al momento no se conoce que produzca resistencia bacteriana. En el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI la tasa de infección relacionada a catéter se ha registrado hasta 10/1000 días catéter. En la literatura no se han realizado estudios para profilaxis de infecciones relacionadas al CVC con sellos de etanol al 28%, que es la concentración mínima para inhibir el crecimiento bacteriano. **OBJETIVO:** Evaluar la seguridad y efectividad de la profilaxis con etanol para reducir las infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Diseño: Ensayo cínico sin grupo control (antes y después). Universo de estudio: pacientes con nutrición parenteral total. Criterios de inclusión: pacientes entre 3 meses y 16 años 11 meses de edad, con nutrición parenteral por al menos 14 días. Criterios de exclusión: pacientes con falla hepática aguda. Tamaño de la muestra: para demostrar una diferencia de 65% con un 15% de margen de error, se consideró un total de 29 pacientes, con un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Maniobra experimental: Se instilará solución de etanol al 28% que permanecerá por 2 horas en el lumen distal, posteriormente se retirará y continuará soluciones; el procedimiento se llevará a cabo de manera semanal durante 3 semanas. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Análisis descriptivo con frecuencias simples y porcentajes. Se realizará una comparación de la tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por 1000 días de uso de catéter, antes y después de la maniobra experimental; se calculará la reducción del riesgo absoluto y atribuible. **RESULTADOS:** Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, tuvieron patología gastrointestinal el 68%, el 72.7% como indicación de nutrición parenteral fue el ayuno prolongado. Se aplicaron el total de los tres sellos programados en 13 pacientes (59%). En tres pacientes se documentó falla a la terapia profiláctica, con una tasa de infección de 4.02 por 1000 días catéter; que corresponde a dos colonizaciones de catéter (tasa de 2.68 por 1000 días catéter) y una infección del torrente sanguíneo asociada al catéter con una tasa de 1.34 por 1000 días catéter. Se obtuvo una reducción absoluta del riesgo de infección de -0.01 (IC 95% -0.16 a 0.14) y una reducción del relativa del riesgo de -0.12 (IC 95%-2.38 a 0.63). La diferencia no fue estadísticamente significativa, OR de 0.37 (IC 95% 0.04 a 2.9) $p=0.29$. Cuatro pacientes (18.1%) presentaron síntomas leves y transitorios durante la instilación de etanol, que fue sensación de calor, parestesias en manos, diaforesis y sabor a alcohol. Sólo un paciente con patología hepática previa presentó elevación de ALT hasta 4.5 veces posterior a la maniobra. Ningún paciente presentó fractura, trombosis o disfunción del catéter. **CONCLUSIONES:** Hubo una reducción en la tasa de infección con el uso de sellos de etanol, no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa. No se reportaron complicaciones como fractura, trombosis o disfunción de líneas vasculares posterior o durante a la maniobra. El uso de sellos profilácticos de etanol al 28%, en aplicación semanal, parece ser una maniobra segura para reducir las infecciones asociadas al uso de línea vascular en pacientes que reciben NPT.

Palabras clave: etanol, profilaxis, infección, nutrición parenteral, catéter intravascular.

MARCO TEÓRICO

Los pacientes con catéter venoso central que reciben nutrición parenteral total por tiempo prolongado, están en mayor riesgo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas al uso del dispositivo, que son complicaciones serias y potencialmente mortales; si ocurre los catéteres deben ser removidos para prevenir sepsis grave, con pérdida de la línea vascular. (1)

Una de las indicaciones de nutrición parenteral total (NPT) a largo plazo es la falla intestinal. La tasa de infección en los niños con falla intestinal es alta, variando de 2 a 26,5 infecciones por cada 1000 días de catéter. Los factores de riesgo para infección son multifactoriales e inherentes al diagnóstico, incluyendo el uso de CVC a largo plazo, necesidad exclusiva de NPT, edad de 2 años o menos, longitud intestinal, enfermedad hepática asociada, sobrecrecimiento bacteriano y la translocación diosmótica de patógenos del intestino.(2)

Dentro de las 24 horas de la inserción del catéter, las proteínas del hospedero tales como fibronectina y fibrinógeno recubren el lumen del catéter para formar una película de acondicionamiento. Cuando ocurre la colonización microbiana del catéter, se forman matrices extracelulares que agrupan a los microorganismos en una estructura tridimensional llamada biofilm (3). Una infección relacionada al CVC se produce a medida que las microcolonias continúan creciendo y los microorganismos al desprenderse, se liberan y pasan al torrente sanguíneo.

Los microorganismos más comunes en infecciones relacionadas a CVC en la edad pediátrica son *Staphylococcus coagulasa negativa* (especialmente *S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Klebsiella* y otras enterobacterias Gram negativas (2,4,5) después de los primeros 14 días la colonización intraluminal es la principal fuente de infección.

Prevención de infecciones relacionadas a CVC

Existen varias estrategias para reducir las infecciones en estos pacientes, desde la educación al personal de salud con respecto a las indicaciones para el uso del catéter intravascular; procedimientos adecuados para inserción y mantenimiento de catéteres intravasculares; evaluar periódicamente el conocimiento y la adherencia de directrices para todo el personal involucrado en la inserción y mantenimiento de los catéteres intravasculares; uso de catéteres temporales impregnados con antibiótico o antiséptico,

apósitos impregnados con clorhexidina y profilaxis con sellos de antibiótico, anticoagulantes y/o etanol.(6)

En las directrices establecidas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) se incluye el uso profiláctico de sellos con antibiótico, en pacientes con catéteres de larga estancia que tienen un historial de múltiples infecciones del torrente sanguíneo a pesar del máximo apego a las técnicas de asepsia. Esta técnica consiste en llenar el lumen del CVC de una solución con antibiótico por un periodo de tiempo en el que el catéter esté inactivo. Dentro de los antibióticos empleados se incluyen vancomicina, gentamicina, ciprofloxacina, minociclina, amikacina, cefazolina, cefotaxima y ceftazidima; mientras que de los antisépticos se incluyen etanol, taurolidina y citrato de trisodio (La taurolidina y el citrato trisódico no están aprobados para este uso en los Estados Unidos). (6)

La prevención de bacteriemias relacionadas al catéter venoso central puede reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Uso de etanol

Durante los últimos 25 años, los sellos de etanol, se han empleado en la profilaxis de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a CVC por microorganismos Gram positivos, Gram negativos o erradicación de *Candida sp*, en pacientes con hemodiálisis y pacientes pediátricos oncológicos. Al momento de la publicación de la guía de IDSA, y debido a la amplia variedad de concentraciones empleadas, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, y limitaciones en el tamaño o diseño de los estudios, no se recomienda su uso de manera rutinaria. (6)

El etanol es un antiséptico que se puede utilizar para esterilizar el catéter mediante desnaturalización de las proteínas, es bactericida y fungicida, incluyendo microorganismos del biofilms y no se conoce que produzca alguna resistencia bacteriana, por lo que es una opción prometedora como medida profiláctica. Incluso se ha utilizado para disolver la obstrucción intraluminal causada por depósitos de lípidos asociados a la administración de la NPT (7,8) Estudios *in vitro* muestran que el 40% de etanol puede inhibir el crecimiento bacteriano, además, el etanol al 70% puede eliminar la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, y *Escherichia coli* después de 1 hora y *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans* después de 4 horas (9).

Dennenberg y colaboradores fueron los pioneros en realizar un estudio entre el año 2000 a 2001 empleando sellos de etanol en catéter Broviac en pacientes pediátricos con diferentes tipos de cáncer, para el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo (10). Posteriormente Ball con sus colaboradores (11) publicaron dos casos en pacientes adultos con nutrición parenteral ambulatoria que mostraron remisión de la fiebre, sin haberse documentado infección, con el uso de sellos con etanol, por lo que sugirieron que podría emplearse para tratar la contaminación de los catéteres. Fue hasta 2007 que Opilla y colaboradores (12) usaron sellos con etanol a concentraciones del 25-70% durante 2-4 horas en catéter Hickman de silicona o catéteres centrales insertados periféricamente (PICC), en pacientes con nutrición parenteral domiciliaria con antecedente de infecciones recurrentes relacionadas a la línea vascular, reportaron reducción en la tasa de infección de 8.3 a 2.7 por 1000 días catéter de infecciones y reemplazo de CVC de 7 a 0.3 por 1000 días catéter.

Sherertz y colaboradores (13) en un estudio *in vitro* compararon la eficacia de sellos de etanol a diferentes concentraciones farmacológicas, del 10%, 20%, 30%, 50%, 70% y 100% (con o sin 30 mg/ml de EDTA). Las concentraciones de etanol de al menos 30% fueron efectivas contra *S. aureus* a las 2, 4 y 24 horas.

En otros autores ha surgido la preocupación de su uso por los efectos secundarios asociados. El etanol modifica la deformabilidad y el flujo de los eritrocitos dependiente de la dosis administrada, y puede aumentar el riesgo de hemólisis. (14) También puede inducir la coagulación de las proteínas desnaturalizadas. El contenido de las soluciones para sellos del catéter se filtra en el torrente sanguíneo debido a la distribución del flujo parabólico dentro del catéter durante la inyección y en mayor medida debido a la gravedad inducida desde el extremo distal del catéter por las diferencias en la densidad del fluido entre la solución de sellos del catéter y la sangre. Para evaluar sus efectos, varios autores han desarrollado diferentes experimentos. Schilcher y colaboradores. emplearon diferentes concentraciones de etanol *in vitro* de 7 hasta 70%, con una parte de plasma o suero imitando el proceso *in vivo*, encontrando que las soluciones de etanol por encima de una concentración del 28% favorecen la precipitación de proteínas que con esta concentración se logra la inhibición del crecimiento bacteriano (15)

Crinch y colaboradores (16) probaron catéteres de silicón con sellos de etanol al 70% *in vitro* durante 24h al día por 72 días y con catéteres de poliuretano durante 67 días. Se empleó un catéter Arrow 4Fr

de un solo lumen hecho de un compuesto aromático poliéteruretano termoplástico que contiene 20% de bario sulfato para radiopacidad y un catéter 5Fr de un solo lumen (Cook Critical Care, Bloomington) de silicona. Los catéteres se sometieron a pruebas mecánicas para evaluar su integridad durante múltiples intervalos. El estrés en la ruptura fue consistentemente mayor en los catéteres de polieteruretano en comparación con los catéteres de silicona, y la fuerza o tensión requerida para los catéteres de silicona tendían a disminuir con el tiempo. No hubo diferencia significativa en la fuerza requerida para romper segmentos entre los catéteres expuestos al etanol y los no expuestos, dentro de cada grupo, independientemente del tiempo de exposición; tampoco hubo diferencias en el alargamiento y la tensión. Hubo una reducción mínima en la elasticidad de ambos catéteres y un aumento en el espesor de la pared del catéter de poliuretano; sin embargo, su efecto sobre el rendimiento de estos catéteres en la práctica clínica es probable que sea insignificante. Concluyeron que el etanol no altera apreciablemente la integridad de cualquiera de los catéteres.

Efectos adversos asociados al uso de sellos de etanol

Una revisión sistemática de 2014 evaluó los efectos adversos asociados con sellos de etanol a concentración desde 25% al 100% (predominantemente al 70%) en catéteres de silicón, carbotano y poliuretano, incluyó artículos publicados desde mayo de 2003 hasta marzo de 2014. De un total de 663 pacientes, de los cuales 175 fueron niños y 488 adultos (17), en 10 estudios los pacientes mostraron síntomas leves y transitorios como rubor facial, fatiga, dolor de cabeza, mareos, sabor a alcohol, somnolencia o náuseas, considerados no tóxicos; no se encontró diferencia en los niveles de transaminasas entre los pacientes que habían recibido sellos con solución de etanol en comparación a los que no recibieron etanol. Cabe destacar que los eventos adversos que ocurren con sellos de etanol parecen estar asociados con una concentración de etanol por encima del 50%.

Últimos ensayos clínicos en pacientes con falla intestinal

Kawano (7) et al evaluó la eficacia de la terapia cerrada con etanol profiláctica en pacientes con falla intestinal de 2012 a 2015, en cuatro pacientes del Hospital Universitario de Kagoshima, con CVC de larga duración con túnel de silicón; se empleó etanol al 70% por 2 horas, en frecuencia 1-2 veces al mes. Se reportó una disminución de la tasa de infección de 6.77 a 3.13 por 1000 días catéter y la tasa de reemplazo de 4.92 a 1.72, sin encontrarse complicaciones. Recomienda que la duración del sello con etanol no debe administrarse por más de 2 horas, porque puede llevar a oclusión por precipitación de proteínas plasmáticas.

En un estudio realizado en Ohio, se analizaron 24 pacientes pediátricos con falla intestinal empleando profilaxis con sellos de etanol al 70% con una mediana de 266 días (12-635), la tasa de infección se redujo de 6.99 a 0.42 por cada 1000 días catéter sin diferencias en las complicaciones (uso de alteplase, reparación u oclusión del CVC) y se refiere que los síntomas atribuibles al etanol (mareo o alteraciones en el estado mental) pueden deberse al bajo volumen tolerado en el catéter y al no retirar el etanol (8).

En el Hospital Infantil de Iowa se realizó un estudio entre el 1 de julio de 2008 y el 30 de agosto de 2012, se incluyeron 7 pacientes menores de 18 años con falla intestinal dependientes de nutrición parenteral con una línea vascular de silicón unilumen comparando pacientes con sellos de etanol y sellos con heparina. La solución de etanol fue administrada al 70% diario con una permanencia de 4 horas. Los desenlaces se analizaron para >3674 días de catéter mientras que los pacientes estaban con sellos de etanol y 2155 días de catéter en los que recibieron sellos con heparina, dando un total de 5829 días de catéter en el estudio. La tasa global de infección disminuyó de 10.3 a 1.4 por 1000 días catéter, en el caso de infecciones por bacilos Gram negativos de 6.7 a 0 por 1000 días de catéter. La tasa de infección en el grupo con etanol fue de 2.99 contra 8.82 por 1000 días catéter de los pacientes tratados con heparina, para una reducción del 66%. Las líneas de tratamiento con heparina duraron 76.7 días sin reparación contra 38.7 días en aquellas con sellos de etanol. El número de eventos tromبóticos lineales (que requieren aplicación de activador tisular de plasminógeno) fue de uno los pacientes con sellos con heparina y de 12 en sellos de etanol, (tasa de aumento de 0,46 a 3,27 por 1000 días de catéter con etanol, $p = 0.06$). Las líneas de tratamiento con heparina duraron aproximadamente 50% más que en el tratamiento con etanol (71,4 días frente a 46,5 días) sin trombosis. A pesar de que se observaron tendencias respecto a la trombosis y reemplazo de las líneas vasculares ninguna tasa fueron estadísticamente significativas (18).

En una revisión retrospectiva de la Universidad de Stanford de agosto de 2007 a junio de 2011, en 14 pacientes pediátricos con nutrición parenteral a largo plazo, portadores de un túnel de silicón en manejo con sellos de etanol al 70% con permanencia por 2 horas a la semana, la tasa media de infección basal fue de 9.8 infecciones por cada 1000 días de catéter que disminuyó a una media de 2.7, que corresponde a una reducción del 73%, con una tasa de retiro de catéter de 4.3 a 1 catéter por 1000 días. Sólo 1 paciente presentó efectos secundarios (rubor facial e irritabilidad), que disminuyeron a medida que la

dosis se redujo a 0.8 ml. Sin reportar eventos tromboticos u otros problemas relacionados con el catéter.
(19)

Wales y colaboradores (20) evaluaron la terapia con sellos de etanol al 70% en 10 pacientes con falla intestinal y nutrición parenteral domiciliaria, a través de catéteres de silicón, con edad media de 44 meses; previo a la terapia se reportó una tasa de infección de 10.2 por 1000 días catéter, posterior a la maniobra con una tasa de 0.9 infecciones por 1000 días catéter ($p=0.005$) y el reemplazo del catéter disminuyó de 5.6 a 0.3 por 1000 días catéter ($p=0.0038$), sólo dos pacientes presentaron paso lento al final del periodo, pero sin eventos de trombosis.

Un metanálisis de sellos de etanol en pacientes dependientes de nutrición parenteral, incluyó estudios hasta diciembre 2010, identificaron 4 estudios retrospectivos en 53 pacientes pediátricos. El tiempo de permanencia de terapia con etanol fue desde 2 horas al día hasta 4 horas 3 días por semana, el volumen instilado fue de 0.2 ml a 3ml, todos los estudios utilizaron un etanol al 70%. Se mostró una reducción de la tasa de infección de un 81% y disminución de reemplazo de catéter en 72% comparado con los sellos de heparina. La diferencia media de la tasa de bacteriemia asociada a CVC de los 4 estudios fue de 7.67 eventos por 1000 días de catéter (IC 95% 5.87-9.47) $p<0.00001$, con un riesgo relativo (RR) que pudo calcularse en 3 estudios de 0.19 (IC 95% 0.12-0.32) $p<0.00001$. La diferencia media de reemplazo de CVC fue 5.07 por 1000 días catéter (IC 95% 1.12-9.03) $p=0.01$, con un RR calculado con 2 estudios de 0.28 (IC 95% 0.06-1.23) $p<0.09$.

Fueron necesarios desde 108 a 150 días de exposición del catéter a sellos de etanol para evitar 1 infección del torrente sanguíneo relacionada al CVC y entre 122 a 689 días de exposición para evitar 1 reemplazo del catéter. Los eventos adversos fueron raros, incluyendo eventos tromboticos (21).

En 2017 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis del empleo de sellos de etanol en pacientes pediátricos con falla intestinal en comparación con los de heparina, se incluyeron 9 estudios hasta marzo 2017, los cuales fueron cohortes retrospectivas, el metaanálisis incluyó 5 estudios adicionales respecto al último estudio en año 2012. En un total de 147 pacientes con catéteres de silicona, todos los estudios utilizaron los sellos de etanol todos los días, excepto uno que informó un uso de 3 días por semana y otro de una vez por semana, el tiempo de permanencia fue de 2 horas. La diferencia media de la tasa de bacteriemia asociada a CVC fue de 6,27 infecciones por 1000 días catéter (IC 95% 4.89-7.66) entre las 2 intervenciones, favoreciendo la terapia con etanol. La reducción en el riesgo de infección con uso

etanol varió entre 30.7% y 91.2%, para una reducción general de 63% (IC 95% 29.2% -96.7%). El número necesario para tratar (NNT), definido como el número de días necesarios de tratamiento con sellos de etanol para observar una reducción de 1 infección, varió de 108 a 588, con un NNT general a 159 catéter días. La diferencia media en la tasa de reemplazo de catéter fue 4.56 (IC 95% 2.68-6.43) a favor de la terapia de etanol. El NNT varió de 122 a 333, con un total NNT de 219 días de catéter para reemplazo. Solo 3 estudios incluyeron datos sobre la tasa de reparación del catéter en un efecto fijo -1,67 por 1000 días catéter (IC del 95%, -2.30 a -1.05), lo que indica una menor tasa de reparación en terapia con heparina.

Concluyendo que la literatura disponible actualmente proporciona evidencia para apoyar el uso de terapia con sellos de etanol para reducir el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo asociada a CVC y reducir la necesidad de reemplazo del catéter.(22)

En una revisión sistemática de los efectos adversos asociados con sellos de etanol ofrece las siguientes recomendaciones: (17)

1. Todos los fabricantes deben evaluar rigurosamente el efecto de los sellos de etanol a diferentes concentraciones, en la integridad del catéter y elución del polímero para guiar el uso en el entorno clínico. Los sellos de etanol sólo deben utilizarse en catéteres aprobados para tal uso por los fabricantes.
2. Se deben establecer recomendaciones de consenso respecto a la concentración óptima de etanol, el tiempo mínimo de permanencia para eficacia y compatibilidad con el catéter, así como tener en cuenta si son necesarios soluciones adicionales para minimizar la obstrucción, e inhibir la formación de biopelículas en lugar de estimulación.
3. La solución del sello debe ser aspirada, en lugar de enjuagarse después de que haya terminado el tiempo de permanencia, con una vigilancia estrecha de los síntomas y con laboratorio de la posible toxicidad por alcohol.
4. Se necesitan ensayos con mayor número de pacientes, prospectivos y aleatorizados para evaluar la seguridad (es decir signos y síntomas de toxicidad del etanol y hepatotoxicidad)
5. La liberación de material del catéter y la precipitación de proteínas aumenta con el aumento de la concentración de etanol y la duración de la exposición.
6. Empleando el tiempo de permanencia más corto, la concentración más baja necesaria para erradicar los microorganismos del biofilm puede reducir el riesgo de filtración, toxicidad sistémica, precipitación plasmática sin alterar la integridad del catéter.

7. Ningún fabricante de catéteres intravasculares incluye la recomendación para utilizar etanol. Toda la información proviene del empleo en diferentes ensayos clínicos (controlados y no controlados).

Los estudios *in vitro* demostraron que la concentración menor a la que se obtiene efecto sobre el crecimiento bacteriano es de 28%, y que no se produce la precipitación de proteínas (15). Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos para profilaxis de infecciones relacionadas al CVC con sellos de etanol al 28%. Los efectos adversos reportados con el uso de sellos de etanol implican mayor tiempo permanencia de la solución y tiempo de administración.

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI dentro de las tres principales causas de infecciones asociadas al cuidado de la salud, se encuentran las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a catéter venoso central.

En la UMAE Hospital de Pediatría, se había logrado un descenso de la tasa de bacteriemias relacionadas a catéter hasta 2.8 a 4.5 durante 2016 y los primeros meses de 2017. Sin embargo, se registró un incremento con desde 6.1 hasta 10 infecciones por cada 1000 días catéter durante el segundo semestre de 2017. A pesar de las acciones para mejorar el apego a las medidas de prevención, el número de infecciones es elevado. La tasa de infección del torrente sanguíneo asociada a CVC solamente en pacientes con nutrición parenteral en 2017 fue de 12.1 por 1000 días catéter.

Al incidir en el número de infecciones asociadas a las líneas vasculares en pacientes con nutrición parenteral, se disminuye la pérdida de accesos vasculares con menor morbi-mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los catéteres venosos centrales permiten intervenciones que salvan vidas proporcionando un acceso venoso para la monitorización hemodinámica, administración de líquidos y fármacos, hemodiálisis, quimioterapia o la nutrición parenteral total.

Los pacientes que no son capaces de obtener aportes suficientes vía oral o enteral por un periodo mayor a 7 días, son candidatos a recibir nutrición parenteral, dentro de los cuales se incluyen pacientes pediátricos con patología digestiva o extra digestiva, sin embargo, el uso a largo plazo de dispositivos vasculares, hace que se presenten complicaciones, como infecciones en el torrente sanguíneo relacionadas a éstos, siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

El etanol es un antiséptico económico que puede ser utilizado profilácticamente para disminuir las infecciones asociadas a catéter venoso central.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad y los efectos adversos de la profilaxis con sellos de etanol para reducir la tasa de infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes con nutrición parenteral del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPÓTESIS

La tasa de infecciones relacionadas al catéter venoso central se reducirá en más de 65% (21)(22) en los pacientes con nutrición parenteral que reciban profilaxis con etanol. El porcentaje esperado de efectos adversos leves será menor al 10%.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la seguridad y efectividad de la profilaxis con etanol para reducir las infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se desarrolló el estudio

El presente estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Siglo XXI.

Diseño del estudio:

Ensayo clínico sin grupo control (antes y después)

Universo del estudio:

Pacientes que recibieron nutrición parenteral durante su estancia en el hospital

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 3 meses y 16 años 11 meses de edad con nutrición parenteral por al menos 14 días.
- Pacientes con peso mayor a 3 kilogramos.
- Pacientes con catéter temporal de poliuretano.
- Pacientes cuyos padres aceptaron su participación en el estudio previo consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con falla hepática aguda.

Criterio de eliminación

- Pacientes con hipersensibilidad o alergia al etanol.
- Pacientes que se planea recibir nutrición parenteral por un periodo menor a 14 días.

Tamaño de muestra

Cada mes aproximadamente entre 26 y 30 pacientes reciben NPT, para demostrar una diferencia de 65%, con un 15% de margen de error, un alfa de 0.05 y beta de 0.80, se requieren de 24 pacientes más 20% de pérdidas, 29 pacientes en total.

El muestreo fue no probabilístico, de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Maniobra experimental (Variable independiente)

En el o los lumenes que no se estaba administrando la nutrición parenteral, se instiló una solución de etanol al 28% (solución preparada con 2ml de alcohol al 70% y 3ml de solución salina al 0.9%) la cual permaneció por 2 horas con el lumen cerrado, posteriormente se retiró el etanol y lavó el lumen con 5ml de solución salina al 0.9%, seguido de la administración de las soluciones o cierre del lumen. Dicho procedimiento se llevó a cabo semanalmente durante 3 semanas.

Para determinar el volumen de solución de etanol al 28% a instilar en el CVC, se extrajo solución del lumen del catéter hasta obtener retorno venoso, mismo volumen fue reemplazado por la solución de etanol que correspondió a 0.5ml.

VARIABLES

DEMOGRÁFICAS				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años y/o meses de vida cumplidos	Cuantitativa Discreta	Años y Meses
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Diferenciación sexual entre masculino y femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino o Femenino
Diagnóstico de enfermedad principal	Determinación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas	Patología por la cual amerita el uso de nutrición parenteral	Cualitativa Nominal	Nombre patología de acuerdo a clasificación de CIE 10
Confusión				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medición
Días de instalación del CVC	Días de permanencia de la línea vascular desde su instalación	Días de permanencia de la línea vascular desde su instalación	Cuantitativa Discreta	Días
Tipo de CVC	Localización en la que fue instalado el CVC	Localización en la que fue instalado el CVC	Cualitativa Nominal	Yugular, subclavio, femoral o safeno
Días de NPT	Número de días que ha permanecido la nutrición parenteral a través del catéter venoso central.	Número de días que ha permanecido la nutrición parenteral a través del catéter venoso central.	Cuantitativa Discreta	Días
DEPENDIENTES				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medición
Infección del torrente sanguíneo asociada a CVC	Bacteriemia o fungemia en un paciente que tenía una línea central 48hrs antes del desarrollo de la infección y no está relacionada con una infección en otro sitio	Mismo microorganismo en al menos 1 hemocultivo periférico y en el cultivo de la punta de catéter. Dos hemocultivos uno central y uno periférico con mismo microorganismo que cumplan los criterios cuantitativos o tiempo diferencia de positividad (al menos 2 horas)	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente

Colonización de CVC	Aislamiento en CVC sin síntomas sistémicos	Hemocultivo a través de CVC positivo con hemocultivo periférico negativo Crecimiento de 115 UFC de en segmento de 5cm de la punta del catéter por cultivo semicuantitativo (por rodamiento)	Cualitativa	Presente
			Dicotómica	Ausente
Infección del sitio de salida	Inflamación en sitio de inserción de CVC	Microbiológica: el exudado en el sitio de salida del catéter produce un microorganismo con o sin infección concomitante del torrente sanguíneo Clinico: eritema, induración y/o sensibilidad a menos de 2cm del sitio de salida del catéter, puede estar asociado con otros signos y síntoma de infección como fiebre o drenaje purulento que emerge del sitio de salida, con o sin infección concomitante del torrente sanguíneo	Cualitativa	Presente
			Dicotómica	Ausente
Infección del sitio de salida de CVC no complicada	Inflamación en sitio de inserción de CVC con salida de material no purulento	Datos clínicos de inflamación en sitio de salida de CVC con cultivo positivo del exudado y sin datos de complicación (signos sistémicos de infección, resultado positivo de hemocultivo o salida de material purulento)	Cualitativa	Presente
			Dicotómica	Ausente
Infección del sitio de salida de CVC complicada	Inflamación en sitio de inserción de CVC con salida de material no purulento	Datos clínicos de inflamación en sitio de salida de CVC con cultivo positivo del exudado y con datos de complicación (signos sistémicos de infección, resultado positivo de hemocultivo, presencia de absceso o salida de material purulento)	Cualitativa	Presente
			Dicotómica	Ausente
Tromboflebitis supurativa	Inflamación de una vena debido a un trombo infectado	Hemocultivo positivo más la demostración de un trombo mediante pruebas imagenológicas (tomografía, ultrasonido u otro)	Cualitativa	Presente
			Dicotómica	Ausente
Flebitis	Inflamación de una vena	Induración o eritema, calor y dolor o sensibilidad a lo largo del trayecto del catéter	Cualitativa	Presente
			Dicotómica	Ausente
Efecto adverso asociados a la maniobra	Manifestación relacionada al sello de etanol	Sensación subjetiva u objetiva referida por el paciente o el familiar durante la administración del sello de etanol	Cualitativa Nominal	Rubor facial, sensación de cansancio, cefalea, mareo, sabor a alcohol, sueño, náuseas...
Complicaciones no infecciosas relacionadas a CVC	Problemas generados por la permanencia de una línea vascular.	Problemas generados por la permanencia de una línea vascular.	Cualitativa Nominal	Trombosis, fractura o disfunción de CVC.
Hepatotoxicidad	Daño funcional o anatómico del hígado inducido por una sustancia	Elevación de bilirrubinas o transaminasas respecto al valor basal del paciente	Cuantitativa Continua	0 — 1000

*CVC: catéter venoso central, NPT: nutrición parenteral total.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron a todos los pacientes hospitalizados con nutrición parenteral total, cotejando la información con el servicio de Nutrición Parenteral.

- Estandarización de procedimientos

Se invitó a los padres de los pacientes a participar en el estudio, en el caso de pacientes mayores de 8 años se solicitó el asentimiento.

Previo consentimiento informado y asentimiento en su caso, se recabó del expediente clínico los siguientes datos correspondientes a cada paciente: nombre, número de seguridad social, fecha de nacimiento, género, diagnóstico y fecha de instalación del catéter por el cual se administraba la nutrición parenteral y sitio de colocación.

El etanol al 28% se preparó en campana de flujo asegurando de acuerdo a la literatura la esterilidad durante 9 días.

Previo a la aplicación del sello de etanol, mediante técnica estéril, se evaluó mediante el retorno venoso el volumen intraluminal del CVC, mismo que se instiló de etanol al 28% (solución preparada con 2ml de alcohol al 70% y 3ml de solución salina al 0.9%), en el lumen distal o lumenes por los cuales no se recibiera nutrición parenteral, el cual permaneció cerrado por 2 horas, posteriormente se retiró el etanol y lavó el lumen con 5ml de solución salina al 0.9%, seguido de la instalación de soluciones o cierre de lumen según correspondiera. Dicho procedimiento se llevó a cabo semanalmente durante 3 semanas, por ser el tiempo promedio de permanencia del catéter en el cual se reportó en 2017 infección en el CVC de niños con NPT.

El seguimiento se realizó hasta 14 días posteriores a que se suspendió la maniobra, o bien cuando se retiró el catéter.

La maniobra experimental se realizó por el médico tesista en todos los pacientes incluidos en el protocolo, previo adiestramiento del servicio de nutrición parenteral para la correcta manipulación del CVC. Los efectos adversos fueron vigilados por la tesista así como tutor e investigador asociado.

- Infecciones relacionadas a CVC. En caso de datos de respuesta sistémica inflamatoria fueron evaluados por el servicio de infectología con toma de hemocultivos ante la posibilidad de

infección relacionada al catéter venoso central, vigilando el desarrollo de hemocultivos enviados y aislamiento microbiológico reportado.

- Durante la administración de etanol y las dos horas siguientes: se evaluaron los síntomas presentes: rubor facial, cefalea, mareo, sabor a alcohol (en pacientes a partir de la edad escolar)
- Efectos adversos relacionados al CVC: trombosis, fractura o disfunción,
- Hepatotoxicidad: con laboratorios semanales, con pruebas de función hepática completas.

En el momento que se presentó un efecto adverso, se registró y se dio la atención adecuada al paciente, por ser síntomas leves y transitorios, autolimitados, no ameritó suspender la maniobra.

- Captura de información

Se concentró en una base de datos del programa Excel para poder establecer la tasa de infecciones relacionadas a líneas vasculares; se tabuló y obtuvieron gráficas para su análisis, presentación y comparación con la de infección obtenida de meses previos en la unidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis descriptivo se realizó con frecuencias simples y porcentajes. Para el análisis inferencial, se realizó una comparación de la tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con nutrición parenteral por 1000 días de uso de catéter, antes de la aplicación de la maniobra experimental (enero-abril 2018) y después de la misma. Se calculó la reducción del riesgo absoluto y atribuible, y la razón de momios e intervalo de confianza 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se consideró de riesgo mayor al mínimo, de acuerdo a lo consignado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, artículo 17, fracción II, publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 1987. Se realizó el manejo del catéter venoso con técnica estéril por profesionales de la salud previamente entrenado para evitar algún daño al paciente, con vigilancia estrecha de los posibles eventos adversos leves y transitorios asociados al etanol como son rubor facial, dolor de cabeza, mareo, sabor a alcohol; sólo en caso de presentar ruptura o trombosis en la punta del dispositivo vascular será indicación de suspender la profilaxis con etanol en el paciente. Se llevó a cabo previa autorización por el Comité Local de Ética e Investigación. Todos los padres o tutores de los participantes firmaron la Carta de Consentimiento Bajo Información y los mayores de 8 años carta de asentimiento.

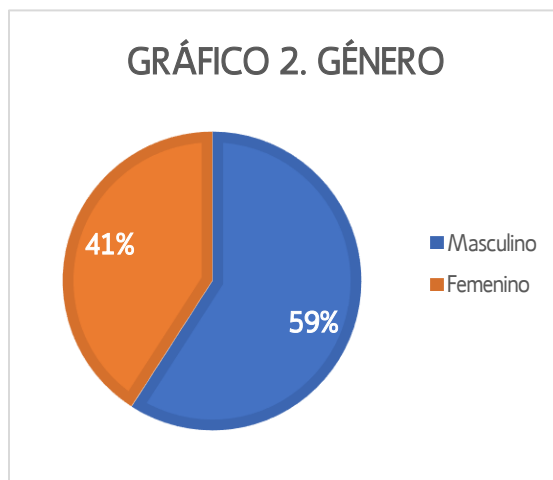
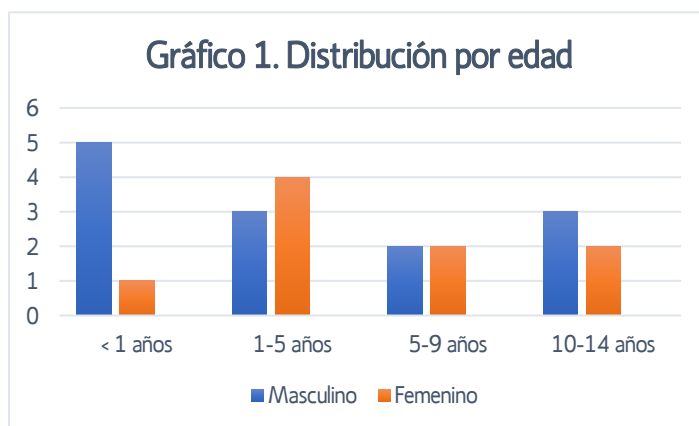
Toda información fue recabada sin identificadores, se asignó un número de folio de manera consecutiva, así todos los datos quedarán anonimizados.

Financiamiento del proyecto

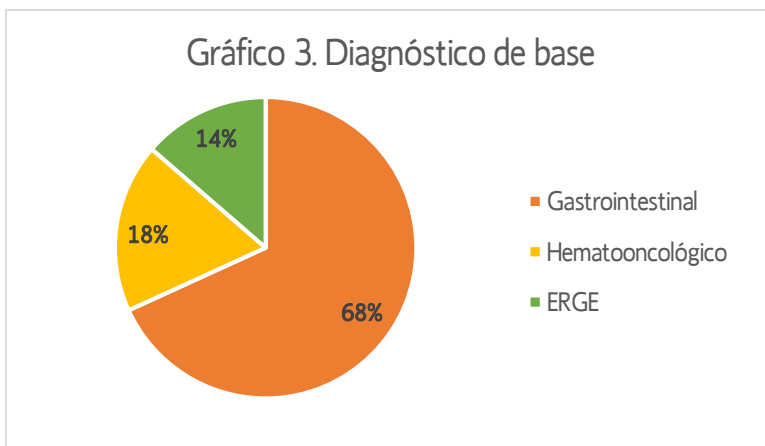
Los recursos necesarios para la investigación documental y recolección de datos fueron provistos por el Médico Residente Tesista y el Investigador Responsable; mientras que los estudios de laboratorio y los hemocultivos fueron realizados haciendo uso de la infraestructura del laboratorio clínico del hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que son parte del seguimiento del paciente. No se solicitaron estudios adicionales.

RESULTADOS

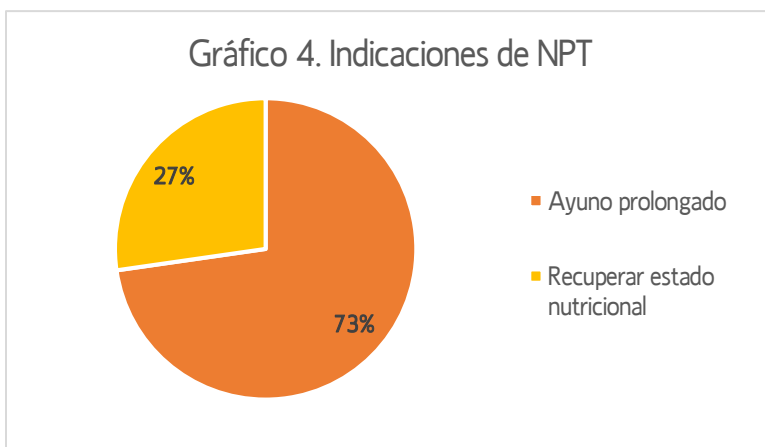
Se incluyeron en el estudio 22 pacientes, quienes durante su hospitalización en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, recibieron nutrición parenteral total por un tiempo esperado de al menos 14 días; tuvieron una mediana de edad de 3 años 5 meses (entre 3 meses y 14 años con 9 meses) (Gráfico 1); de los cuales 13 correspondieron al sexo masculino (59%) y 9 al femenino (41%) (Gráfico 2).



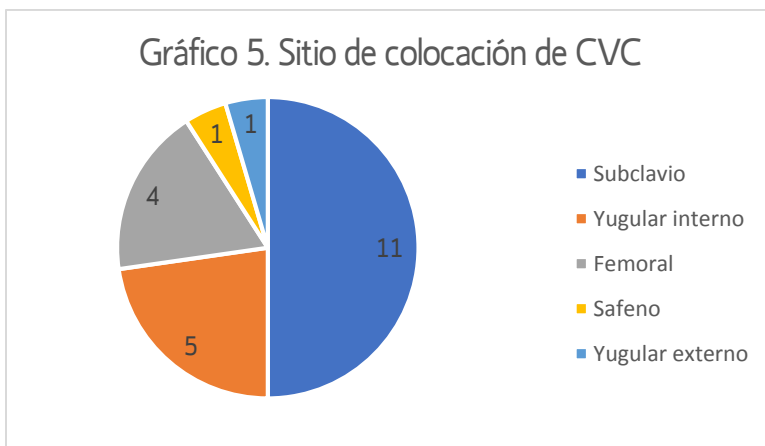
En los pacientes incluidos los diagnósticos de base que tuvieron fueron: patologías gastrointestinales en 18 pacientes (3 de ellos con enfermedad por reflujo gastroesofágico) y patologías hematooncológicas en 4 pacientes (Gráfico 3).



Las indicaciones para recibir la nutrición parenteral, (Gráfico 4) fueron 16 pacientes (72.7%) por un ayuno prolongado, mientras 6 pacientes (27.3%) con la finalidad de recuperar el estado nutricional. Previo a la inclusión al protocolo la permanencia del catéter osciló entre 2 y 73 días con una mediana de 7 días. Diez pacientes (45.4%) tenían al menos 7 días de nutrición parenteral previo a la inclusión al protocolo y tres pacientes continuaron con la permanencia de la línea vascular, así como apoyo de nutrición parenteral posterior al periodo de vigilancia establecido de 14 días.



Los sitios en los cuales estaba colocada la línea vascular fueron: acceso subclavio en 11 pacientes (50%), yugular interno 5 pacientes (22.8%), femoral 4 pacientes (18.2%), safeno y yugular externo sólo un paciente respectivamente con un 4.5% de cada uno (Gráfico 5). La permanencia total de los catéteres en los pacientes fue un mínimo de 14 días, máximo de 106 y con una mediana de 30.5 días.



La nutrición parenteral fue administrada en todos los pacientes a través de un catéter venoso central temporal y de poliuretano, sólo un paciente portaba una línea vascular marca Bioflux ®, el restante 95.5% Arrow®; 17 pacientes (77.3%) con un catéter bilumen y 5 pacientes (22.7%) a través de un trilumen.

El número de sellos de etanol administrados fue de un sello en 2 pacientes, dos sellos en 7 pacientes y tres sellos en 13 pacientes (59%), con una mediana de tres sellos aplicados. De acuerdo al número de lumenes, 17 pacientes (77.3%) recibió sellos de etanol en uno de los 2 lumenes, 3 pacientes (13.6%) a través de uno de los 3 lumenes y 2 pacientes (9.1%) en dos de los 3 lumenes disponibles. Se garantizó en todos los pacientes la colocación del sello de etanol fuera en el lumen distal, para cubrir la mayor superficie del dispositivo.

Se documentó en tres pacientes falla a la terapia profiláctica instaurada (Cuadro 1), de las cuales dos correspondieron a colonizaciones del catéter venoso central causadas por *Staphylococcus* coagulasa negativa (*Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus haemolyticus*), una con sospecha de bacteriemia secundaria no documentada. Sólo un paciente presentó bacteriemia secundaria al catéter venoso central con aislamiento *Klebsiella oxytoca*. Con base en lo anterior se reporta una tasa de infección de 4.02 por 1000 días catéter, de la cual corresponde una tasa de 2.68 colonizaciones por 1000 días catéter e infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central de 1.34 por 1000 días catéter.

Cuadro1. Fallas a la terapia profiláctica con sellos de etanol

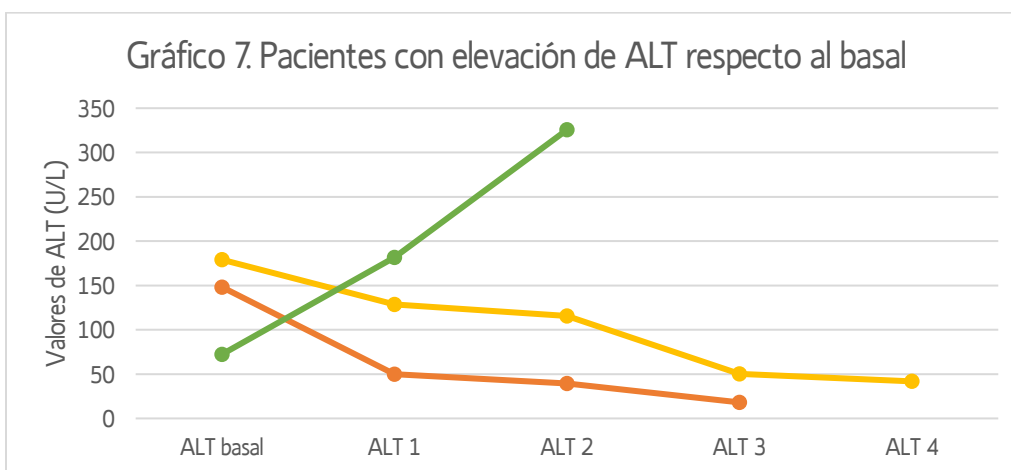
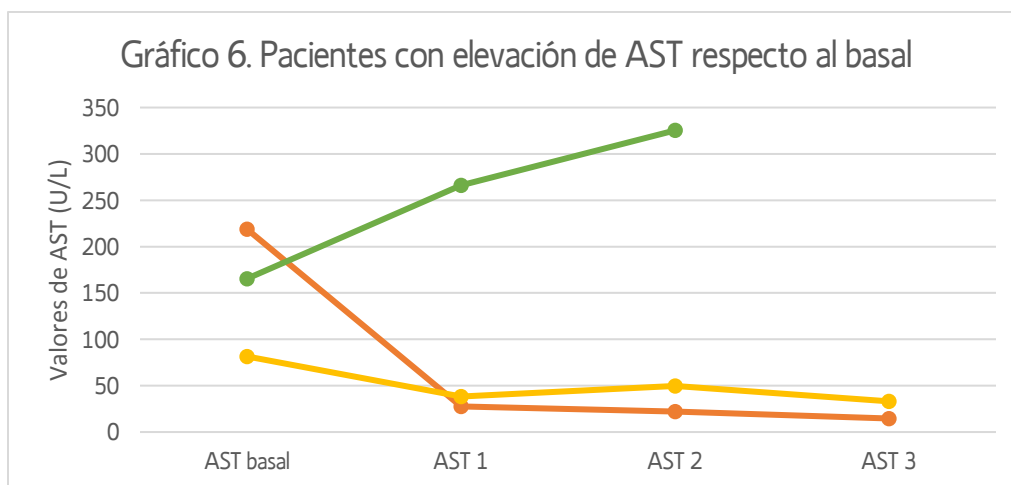
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Género	Masculino	Femenino	Femenino
Edad	14 años 9 meses	1 años 8 meses	9 años 6 meses
Diagnóstico de base	Leucemia Linfoblástica Aguda L2	Leucemia Linfoblástica Aguda L1 en recaída	Tumor neuroectodermico primitivo renal izquierdo
Motivo de NPT	Ayuno prolongado	Ayuno prolongado	Ayuno prolongado
Marca de catéter	Arrow ®	Arrow ®	Arrow ®
Sitio de colocación	Femoral	Yugular externo	Femoral
Tipo de catéter	Trilumen	Bilumen	Bilumen
Permanencia del catéter previo a maniobra	13 días	24 días	8 días
Número de lúmenes tratados	Uno	Uno	Uno
Número de sellos recibidos	Dos	Uno	Dos
Permanencia de CVC	29 días	38 días	17 días
Total de días de NPT	14 días	4 días	14 días
Tipo de infección	Infección del torrente sanguíneo asociada a CVC	Colonización de CVC con probable bacteriemia	Colonización de CVC
Día de infección	Día 12 postmaniobra	Día 4 postmaniobra	Día 9 postmaniobra
Aislamiento microbiológico	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Sitio de aislamiento	Hemocultivos de los 3 lúmenes, periférico y cultivo de punta CVC	Hemocultivo lumen distal	Cultivo de punta de CVC
Desenlace CVC	Retiro de CVC	Rescate CVC con sellos de amikacina	Retiro de CVC
Efectos adversos	Ninguno	Ninguno	Ninguno

NPT: Nutrición Parenteral Total, CVC: catéter venoso central.

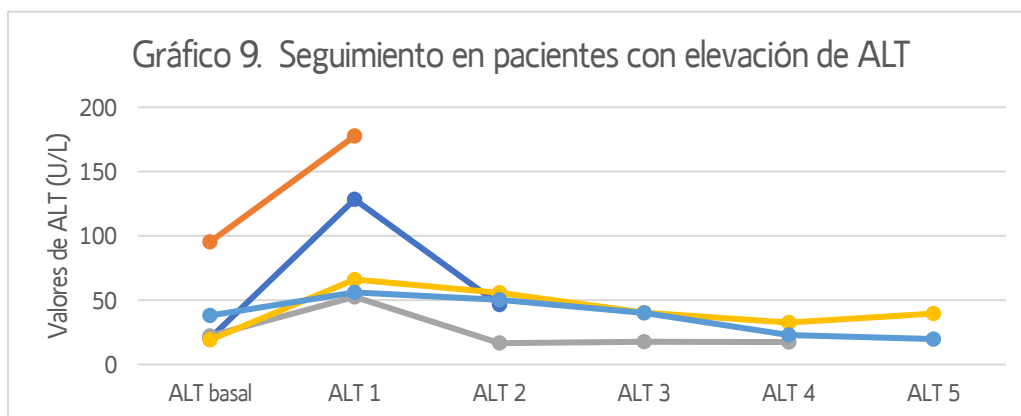
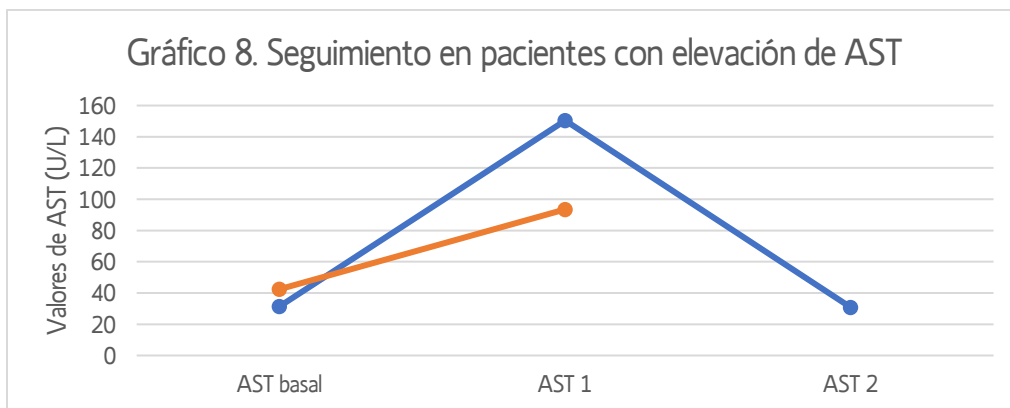
Al evaluar la reducción del riesgo de infección, obtenida con la profilaxis con sellos de etanol al 28%; se obtuvo una reducción absoluta del riesgo de -0.01 (IC 95% -0.16 a 0.14) y una reducción relativa del riesgo de -0.12 (IC 95% -2.38 a 0.63). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa OR de 0.37 (IC 95% 0.04 a 2.9) p=0.29.

Los síntomas referidos como efectos adversos durante la instilación del sello de etanol, fueron leves y transitorios, presentes en 4 pacientes, los cuales correspondieron a sensación de calor, parestesias en manos, diaforesis y sabor a alcohol; que corresponde al 18.1%.

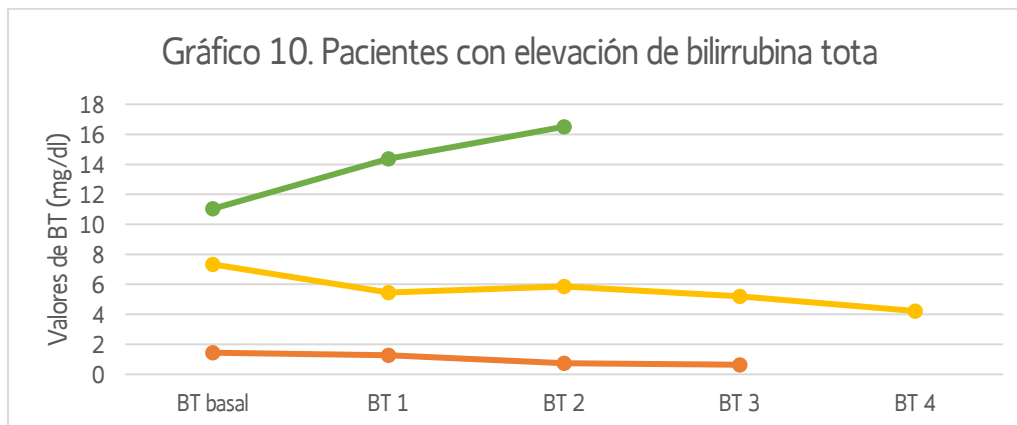
Durante la terapia de profilaxis con sellos de etanol y la vigilancia de la hepatotoxicidad. En las determinaciones basales tres pacientes tenían valores de aspartato aminotransferasa (AST) (Gráfico 6) y alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 50U/L (Gráfico 7). Sólo un paciente tenía una patología hepática previa (atresia de vías biliares), el cual mostró incremento en la ALT de 2.5 y 4.5 veces respecto a su basal, así como en AST de 1.6 veces y 1.9 veces respecto a su basal en la segunda y tercera determinación respectivamente.



Posterior a la instilación del primer sello de etanol, dos pacientes presentaron elevación de AST de 4.8 y 2.2 veces cada uno respecto a su basal (Gráfico 8), mientras cinco pacientes tuvieron elevación de ALT entre 1.4 a 6.2 veces respecto al basal (Gráfico 9), sin embargo, mostraron descenso progresivo para ambos en determinaciones posteriores hasta la normalidad, excepto en un paciente que no tuvo segunda determinación. En la totalidad de pacientes que se realizó una tercera, cuarta y quinta determinación se encuentran valores de AST dentro de parámetros normales.



En los valores encontrados de bilirrubinas, en la determinación basal de bilirrubina total, tres pacientes presentaron valores mayores a 1.2mg/dl entre 1.44 y 11.0mg/dl, de los cuales dos tenían en su diagnóstico de base afección en la vía biliar; mostraron descensos progresivos con excepción a nuestro paciente con diagnóstico de atresia de vías biliares (Gráfico 10).



Respecto a las complicaciones no infecciosas asociadas a catéter venoso central, ningún paciente que recibió profilaxis con sellos se etanol cursó con fractura, disfunción o trombosis de la línea vascular.

DISCUSIÓN

Las complicaciones del torrente sanguíneo relacionadas al uso de catéter venoso central, son frecuentes y graves en pacientes con nutrición parenteral. En el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en 2017 se reportó una tasa de infección de 12.1 por 1000 días catéter. Posterior a múltiples estrategias de acuerdo a las directrices de la IDSA (6) que incluyen la vigilancia por un equipo especializado en el manejo de líneas vasculares, se logró reducir a 10.4 infecciones por 1000 días catéter en el primer cuatrimestre de 2018.

El etanol es un antiséptico que esteriliza el catéter mediante desnaturalización de las proteínas, es bactericida, fungicida y no se conoce que produzca alguna resistencia bacteriana (7, 8). Es por eso que desde el año 2000 (10) se ha empleado el uso de sellos de etanol de manera profiláctica, pero es hasta 2017 (22) que se publica en un metaanálisis y revisión sistemática de 9 artículos, al ser una recomendación en pacientes con falla intestinal, empleando etanol al 70% en catéter de silicón. Los pacientes incluidos en este estudio, como diagnóstico de base tuvieron patologías gastrointestinales en 15 pacientes (68.2%).

Las líneas vasculares empleadas en nuestro hospital, en pacientes hospitalizados, corresponden en 73.1% a catéteres temporales, catéter puerto 22.3%, percutáneos 2.7%, permanentes 0.9%, Mahurkar 0.7% y umbilical 0.2%. Ante la necesidad de considerar una terapia profiláctica, es por lo que se decidió realizar este estudio en catéteres temporales. La posibilidad de emplear etanol en estos catéteres se apoya en la información de un estudio *in vitro*, que comparó la integridad y resistencia mecánica de catéteres de poliuretano contra catéteres de silicón, donde se concluyó que el etanol no altera apreciablemente de integridad de ninguno (16).

Ya que en el estudio realizados por Schilcher y cols se encontró que una concentración del 28% logra la inhibición del crecimiento bacteriano, se decidió emplear en este estudio en catéteres temporales, sellos de etanol a una concentración de 28%. (15) En el metaanálisis de 2017 (22), 7 estudios emplearon los sellos de etanol todos los días, en un estudio se utilizó tres días por semana y otro una vez por semana; por lo que, al estar empleando en nuestro estudio catéteres temporales, se decidió la menor exposición de una vez por semana. En 59% de los pacientes se aplicaron un total de tres sellos de etanol de manera semanal.

Una infección relacionada al CVC, se produce a medida que las microcolonias del biofilm continúan creciendo y los microorganismos al desprenderse, se liberan y pasan al torrente sanguíneo (3). Los microorganismos más comunes involucrados son *Staphylococcus* coagulasa negativa (especialmente *S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Klebsiella* y otras enterobacterias Gram negativas (2, 4, 5). En nuestro hospital, en los niños con nutrición parenteral los microorganismos más frecuentes participantes son enterobacterias con un 37%, *Staphylococcus* coagulasa negativa 33.4%. En nuestro estudio, de las tres infecciones reportadas, las dos colonizaciones fueron por *Staphylococcus* coagulasa negativa (*Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus haemolyticus*), mientras la infección del torrente sanguíneo asociada a CVC fue por una enterobacteria (*Klebsiella oxytoca*).

En nuestro estudio, obtuvimos una tasa de 4.02 infecciones asociadas al CVC por 1000 días catéter, con una tasa de colonización de 2.68 por 1000 días catéter y una tasa de 1.34 por 1000 días catéter en infección del torrente sanguíneo asociada al catéter venoso central. En el hospital la tasa de infección en niños con NPT en el cuatrimestre previo a la maniobra fue de 10.5 infecciones por 1000 días catéter; con una diferencia de la tasa de infección de 6.48/1000 días catéter y en el caso de la tasa de infecciones del torrente sanguíneo de 9.16/1000 días catéter, por lo que la reducción de la tasa fue de 61.7% para cualquier infección en general y de 87.2% específicamente para bacteriemia. Aún cuando la diferencia no alcanzó significancia estadística, la reducción es notable.

Los síntomas referidos durante la instilación del sello de etanol, fueron similares a los referidos en la literatura (17) presentes en 4 pacientes (18.1%) de manera leve y transitoria, los cuales correspondieron a sensación de calor, parestesias en manos, diaforesis y sabor a alcohol.

En la evaluación de la hepatotoxicidad, sólo en el paciente que tenía una enfermedad hepática previa (atresia de vías biliares) mostró elevación progresiva de transaminasas, por lo que se recomienda, en estudios posteriores excluir este tipo de pacientes. Cinco pacientes tuvieron elevación de ALT y dos de AST en la primera determinación posterior a la maniobra, sin embargo, mostraron descenso posterior hasta la normalidad.

Las complicaciones no infecciosas en catéteres de pacientes hospitalizados, reportadas en el primer semestre de 2018 en el hospital fueron: salida accidental en 3.7%, desplazamiento 0.7%, trombosis 0.4%, fractura 1.5%, fuga 2%, disfunción en 1.1%. Estas complicaciones no son frecuentes, y para detectarlas

y registrar la incidencia con la maniobra, se requeriría de incluir un número mucho más grande de pacientes.

Se ha reportado presencia de trombosis o fractura asociada la terapia con sellos de etanol al 70% (18), en nuestro estudio ningún paciente, cursó con fractura, disfunción o trombosis de la línea vascular. Puede considerarse que una concentración menor, también influye en la frecuencia de eventos secundarios.

CONCLUSIONES

La reducción absoluta del riesgo de infección de -0.01 (IC 95% -0.16 a 0.14) y la reducción relativa del riesgo de infección fue de -0.12 (IC 95% -2.38 a 0.63).

Cuatro pacientes (18.1%) cursaron con síntomas leves y transitorios durante la instilación del etanol.

No se reportaron complicaciones como fractura, trombosis o disfunción de líneas vasculares posterior a la maniobra.

El uso de sellos profilácticos de etanol al 28%, en aplicación semanal, parece ser una maniobra segura para reducir las infecciones asociadas al uso de línea vascular en pacientes que reciben NPT.

REFERENCIAS

1. Worthington PH, Gilbert KA. Parenteral Nutrition. *J Infus Nurs* [Internet]. 2012;35(1):52—64. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129804-201201000-00007>
2. Robinson JL, Casey LM, Huynh HQ SD. Prospective cohort study of the outcome of and risk factors for intravascular catheter-related bloodstream infections in children with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2013;38(5):625—30.
3. Percival SL KP. Intravascular catheters and biofilm control. *J Vasc Access*. 2007;8:69—80.
4. Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central Venous Access in the Pediatric Population With Emphasis on Complications and Prevention Strategies. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2016;31(4):490—501. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0884533616640454>
5. Venturini E, Montagnani C, Benni A, Becciani S, Biermann KP, De Masi S, et al. Central-line associated bloodstream infections in a tertiary care children's University hospital: a prospective study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):725. Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2061-6>
6. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;52(9):162—93.
7. Kawano T, Kaji T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Nakame K, et al. Efficacy of ethanol locks to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections for home parenteral nutrition pediatric patients: comparison of therapeutic treatment with prophylactic treatment. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(9):863—7.
8. Ardura MI, Lewis J, Tansmore JL, Harp PL, Dienhart MC, Balint JP. Central Catheter—Associated Bloodstream Infection Reduction With Ethanol Lock Prophylaxis in Pediatric Intestinal Failure. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015;169(4):324. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2014.3291>
9. Chambers ST, Peddie B PA. Ethanol disinfection of plastic-adherent micro-organisms. *J Hosp Infect*. 2006;63:193—6.
10. Dannenberg C, Bierbach U RA et al. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:616—21.
11. Ball PA, Brokenshire E, Parry B et al. Ethanol locking as a possible treatment for microbial contamination of long-term central venous catheters. *Nutrition*. 2003;19(6):570.
12. Opilla MT, Kirby DF EM. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2007;31:302—5.
13. Sherertz RJ, Boger MS, Collins CA, Mason L RI. Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1865—8.

14. Sonmez M, Ince HY YO et al. The effect of alcohols on red blood cell mechanical properties and membrane fluidity depends on their molecular size. *PLoS One*. 2013;8:765—9.
15. Schilcher G, Schlagenhauf A, Schneditz D, Scharnagl H, Ribitsch W, Krause R, et al. Ethanol causes protein precipitation - New safety issues for catheter locking techniques. *PLoS One*. 2013;8(12).
16. Crinch CJ, Halfmann JA CW et al. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:708—14.
17. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2611—9.
18. Abu-El-Hajja M, Schultz J, Rahhal RM. Effects of 70% Ethanol Locks on Rates of Central Line Infection, Thrombosis, Breakage and Replacement in Pediatric Intestinal Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014;58(6):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005176-900000000-98364>
19. Pieroni KP, Nespor C, Ng M, Garcia M, Hurwitz M, Berquist WE, et al. Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(2):226—31.
20. Wales PW, Kosar C, Carricato M, De Silva N, Lang K, Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: Preliminary experience. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2011;46(5):951—6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.02.036>
21. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW. Ethanol Locks to Prevent Catheter-Related Bloodstream Infections in Parenteral Nutrition: A Meta-Analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(2):318—29. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-1602>
22. Rahhal R, Abu-El-Hajja MA, Fei L, Ebach D, Orkin S, Kiscaden E, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Utilization of Ethanol Locks in Pediatric Patients With Intestinal Failure. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2017;14860711772275. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0148607117722753>

ANEXOS



Anexo 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Nombre del estudio: Profilaxis con sellos de etanol para reducir infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral
Número de registro en el Comité Local R-2018-3603-020

I. Propósito del estudio. Los estamos invitando para que su hijo (a) participe en un estudio de investigación que tiene como propósito evaluar la seguridad y efectividad de la administración de etanol en el catéter para reducir las infecciones. Su hijo (a) es un candidato a participar en el estudio debido a que requiere de administración de nutrición parenteral total por al menos dos semanas. Las infecciones de los catéteres son uno de los problemas más frecuentes, cuando esta infección ocurre, la nutrición parenteral debe suspenderse y a veces, es necesario retirar ese catéter e instalar otro. Ya se han realizado este tipo de estudios con etanol, tanto para reducir las infecciones como para tratamiento de las mismas. Sin embargo, aún falta información para recomendarlo como una medida habitual en la prevención de las infecciones en los pacientes que reciben nutrición parenteral total.

II. Procedimientos. Si usted acepta que su hijo (a) participe ocurrirá lo siguiente:

En el lumen que no se esté administrando la nutrición parenteral de su hijo, se colocará etanol (alcohol) a una concentración baja (de 28%), sólo la cantidad necesaria para llenar la luz del catéter. Se mantendrá cerrado durante 2 horas y después se extraerá, y se reiniciará con las soluciones indicadas para su tratamiento. Esto se repetirá cada semana durante 3 semanas.

Al igual que su hijo otros 28 niños serán invitados a participar en este estudio.

La atención médica será la misma para todos los pacientes, tanto por sus médicos tratantes como por el médico de nutrición parenteral a cargo de su hijo (a).

Se obtendrán datos anotados en el expediente clínico, que incluye síntomas que presentó su hijo (a) y estudios de laboratorio.

El estudio no requiere de solicitarle estudios extras ni tomar muestras de sangre adicionales.

III. Posibles riesgos y molestias. Es posible que durante la administración del etanol se presente rubor en la cara, sensación de cansancio, dolor de cabeza, mareo, sabor a alcohol, que se sienta con sueño o náuseas, por tal motivo, su hijo (a) siempre estará bajo supervisión médica y se suspenderá inmediatamente la administración. Estos efectos son generalmente leves y transitorios, y no requieren manejo médico. Debido a que en este estudio se va a utilizar una concentración de etanol menor a la que habitualmente se ha utilizado (28% en vez de 70%) se espera que los efectos que puedan presentarse sean menores.

En raras ocasiones puede presentarse que se obstruya el catéter o se rompa, lo cual puede presentarse al utilizar un catéter, aún sin que se administre etanol. Por ello todos los pacientes se vigilan estrechamente. En caso de suceder se suspenderá inmediatamente la administración de etanol y se dará la atención necesaria para resolver la complicación.

IV. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Es posible que el uso de etanol en el catéter de su hijo haga que tenga menos infecciones asociadas al catéter que sin este; sin embargo, esto no puede garantizarse, ya que muchos factores influyen en la presentación de las infecciones. Al finalizar el estudio, se podrá obtener información sobre si administrar etanol es una medida útil para pacientes que requieren uso de un catéter para recibir nutrición parenteral total.

V. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo (a) no participe, se le ofrecerá la atención médica y los procedimientos que su hijo (a) necesite para su tratamiento. Si en un principio desea participar

y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que se vea afectada su atención médica.

VI. Privacidad y confidencialidad.

La información para identificar a su hijo (a) (como su nombre, edad, sexo y diagnóstico) será guardado de manera confidencial, al igual que los datos obtenidos del expediente clínico. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo (a).

VII. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o dudas sobre este estudio de investigación puede comunicarse con la Dra. Selene Villagómez López o con la Dra. María Guadalupe Miranda Novales que son las investigadoras responsables del estudio, al Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de lunes a viernes, al teléfono: 56276900 ext 22507 en horario de 8:00 a 16:00 hrs o al celular 5585496016. Para conocer sus derechos como participante de este estudio de investigación, puede dirigirse al Comité de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación del IMSS en Av. Cuauhtémoc 330, Edificio anexo a la Unidad de Congresos, 4° piso bloque "B", Col. Doctores, Cd. de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56276900 ext. 21230 (e-mail:comiteeticainv.imss@gmail.com)

3. Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y han sido contestadas satisfactoriamente.

Al firmar este formato estamos de acuerdo en que nuestro hijo (a) participe en la investigación que aquí describe.

Nombre completo del participante

Nombre completo y firma de los padres

Fecha: _____ / _____ / _____ Hora: _____

Recibí copia de este formato de consentimiento informado.

4. Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante, padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre completo y firma del encargado de obtener el consentimiento informado:

5. Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que se firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria

Nombre completo y firma del Testigo No. 1

Parentesco con participante

Nombre completo y firma del Testigo No. 1

Parentesco con participante



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Servicio de Infectología Pediátrica



Anexo 2. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Hola, soy la Dra. Selene Villagómez López residente de Infectología, junto con mi tutora la Dra. Guadalupe Miranda Novales queremos invitarte a participar en un estudio.

Se está llevando a cabo un estudio que se llama: **Profilaxis con sellos de etanol para reducir infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral.** Estos estudios se hacen para saber si algunas medidas son de utilidad para los pacientes, y así mejorar su estado de salud.

Este estudio está aprobado en este Hospital.

Queremos evaluar que tan seguro y efectivo es el etanol en el catéter que reducir infecciones.

Tus papás ya nos dieron permiso para que participes en el estudio. Si tú no deseas participar no hay ningún problema, no tienes que hacerlo.

Te invitamos a este estudio ya que tienes un catéter y vas a recibir alimentación por éste por unas semanas.

Si aceptas participar en el estudio, se va a administrar un poco alcohol a una concentración baja, en tu catéter por dos horas. Esto se hará cada semana y hasta por tres semanas.

En algunas ocasiones, se puede presentar sensación de calor, dolor de cabeza, náuseas, o bien sabor a alcohol en tu boca. Si esto se presenta inmediatamente se retirará el alcohol y te vigilemos hasta que te sientas bien.

Si en cualquier momento no quieres continuar en el estudio no hay problema.

Se va a revisar tu expediente y tus estudios de laboratorios, pero se van a tomar estudios extras, solo los que se piden para tu vigilancia mientras tengas la alimentación por el catéter.

En caso de dudas puedes preguntarnos en cualquier momento, ya sea antes, durante o cuando termine. Nos encuentras en la oficina de Infectología

Los médicos del servicio de Infectología y del servicio de nutrición parenteral estaremos al pendiente todo el tiempo.

Nombre del participante



Anexo 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título: Profilaxis con sellos de etanol para reducir infecciones relacionadas al catéter venoso central en pacientes pediátricos con nutrición parenteral

Nombre del paciente _____ Folio _____

Sexo _____ Edad _____ NSS _____

Diagnóstico

Fecha de instalación de CVC _____ Sitio de colocación _____ Fecha retiro CVC _____

Fecha de inicio de NPT _____ Fecha de término de NPT _____

INFECCIÓN RELACIONADA A CVC

Fecha	Tipo de infección	Microorganismo	Sitio de aislamiento	Observación

COMPLICACIÓN

Fecha	Tipo de complicación	Síntomas	Observación

LABORATORIOS

Basal	AST	ALT	BT	BD	BI						
Fecha:											
Fecha	AST	ALT	BT	BD	BI	Fecha	AST	ALT	BT	BD	BI