



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“SELLO CON ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DE BACTEREMIAS  
RELACIONADAS AL CATETER CENTRAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

TESIS

***PARA OBTENER EL TÍTULO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA***

PRESENTA

***DRA. BLANCA MERCEDES LOPEZ ROMERO***  
**RESIDENTE DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA**

TUTORES DE TESIS

**DR. AGUSTIN DE COLSA RANERO**  
**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**

MÉXICO D.F.      2011





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.

---

**Dr. José Nicolás Reynes Manzur**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**Dra. Mirella Vázquez Rivera**

**JEFE DEL DPTO. DE PRE Y POSTGRADO**

---

**Dr. Napoleón González Saldaña**

**JEFE DE SERVICIO**

---

**Dra. Agustín De Colsa Ranero**

**TUTOR CLINICO**

---

**Dr. Ignacio Mora Magaña**

**TUTOR METODOLÓGICO**

**“SELLO CON ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DE BACTEREMIAS  
RELACIONADAS AL CATETER CENTRAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**TUTOR Y ASESORES**

**Investigador Principal**

Dr. Agustin De Colsa

**Asesor Metodológico**

Dr. Ignacio Mora M.

## AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al **Instituto Nacional de Pediatría** y especialmente al servicio de **Infectología Pediátrica** quienes me han dado la confianza y los conocimientos para abordar a los pacientes pediátricos.

Al **Dr. Agustín de Colsa Ranero**, al **Dr. Ignacio Mora Magaña** quienes me han enseñado las cosas más importantes de la vida profesional además de brindarme su amistad de forma incondicional. Me llevo de ustedes el profesionalismo con el que enfrentan su labor cotidiana.

A mis maestros del INP, por sus enseñanzas, amistad y los momentos maravillosos que compartimos durante este tiempo. Siempre los llevaré en mi corazón.

A **Mi familia**, por su apoyo incondicional, consejos, amor, gran esfuerzo y paciencia. Este logro es de todos y uno de los muchos sueños que aún nos esperan por cumplir. GRACIAS!

## ÍNDICE DE MATERIAS

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
3. OBJETIVO.....	7
4. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN Y VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	7
5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	8
6. MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	9
7. ANALISIS ESTADISTICO.....	9
8. DESCRIPCIÓN Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS.....	9
9. DISCUSIÓN.....	16
10. CONCLUSIONES DEL AUTOR.....	20
11. CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO.....	21
12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	22
13. ANEXO. TABLAS .....	24

# 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** Los Catéteres venosos centrales proporcionan acceso vascular seguro a largo plazo para los pacientes con problemas médicos complejos. Los microorganismos pueden acceder al interior de la luz del catéter e integrarse en el biofilm o biocapa que se forma rápidamente en el interior del catéter por medio de proteínas generadas por el huésped y que actúan como adhesinas para diversos organismos. Los organismos pueden difundirse en el torrente sanguíneo, lo que requiere terapia sistémica con antibióticos y a menudo el retiro del catéter. Retirarlo plantea importantes problemas sobre todo en pacientes que no disponen ningún otro acceso vascular. Se ha desarrollado una estrategia basada en antibióticos para esterilizar el catéter venoso central usando una mezcla de anticoagulante y antibiótico que es inoculado en cada uno de los lúmenes del catéter.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del uso del sello de antibiótico en pacientes con catéter venoso central más antibiótico sistémico vs antibiótico sistémico solo, para el tratamiento de bacteriemia relacionada a catéter.

**Material y Método:** Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura basada en Ensayos Clínicos Aleatorizados y Cuasialeatorizados. Dos revisores evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios, en caso de desacuerdo un tercer revisor definió la elegibilidad o no del documento. Una vez obtenidos los artículos elegibles en texto completo dos revisores evaluaron de forma independiente la inclusión de los estudios, un tercer revisor definió la inclusión a la revisión sistemática o no en caso de desacuerdo. Se calificó la calidad metodológica de los artículos con la evaluación Oxford. Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido y analizado.

**Análisis Estadístico:** Se efectuó un análisis cualitativo de la información, de acuerdo con las variables seleccionadas y su presencia en cada uno de los artículos incluidos. Los resultados no permitieron realizar un metaanálisis del éxito o no del tratamiento con sello antibiótico.

**Resultados principales:** Se localizaron los resúmenes de 28 artículos, se revisaron 7 artículos completos, se incluyeron un total 3 artículos que contenían la información buscada en forma parcial o total. **Éxito.** El éxito del tratamiento fue observada en el estudio de Rijnders (2005) encontrando 67% de eficacia en el grupo ALT vs 43% en el grupo control (OR: 2.6); Fortún (2006) reportó un 84% de eficacia en la resolución de la infección en grupo ALT comparado con 65% en control (OR: 2.80); Poole (2004) documentó un 70% en el grupo ALT, este último sin compararlo con el grupo control. **Falla al Tratamiento.** Para documentar falla al tratamiento, se realizó el análisis de Kaplan-Meier. Rijnder (2005) encontró en 180 días de seguimiento, falla al tratamiento en un 33% en el grupo de sello de antibiótico y 57% en el grupo control (Razon de riesgo 0.55, P=0.10). Fortun (2006), observo 10% de falla en el grupo ALT y 34% en el grupo control, atribuyendo a dos tercios de la falla a la bacteriemia relacionada a catéter por *S. aureus*. Poole (2004) reporta 30% de falla al tratamiento con ALT, de los cuales la mitad de los casos por fue por persistencia de cultivos positivos y el resto por persistencia de fiebre. **Recaída después del tratamiento.** Rijnders (2005), reporta recaída con la misma cepa bacteriana en el grupo ALT de 14% y 39% en el grupo control (p=0.06) a través del test exacto de Fisher. Fortún (2006) reporta 10% en el grupo ALT (1/14 pacientes por SCoNS, 2/3 por SAMS) y 3% en el grupo control (1/19 pacientes por SCoNS, 3/4 por SAMS). Poole (2004) reporta que un 11% (5 pacientes) presentaron recaída con la misma cepa en el grupo ALT. **Supervivencia del cateter.** Se analizó a través de Kaplan-Meier. Rijnders (2005) observo durante 180 días un 67% de supervivencia del catéter a la semana 24 en el grupo ALT en comparación 43% en el grupo control (p=0.10). Fortún (2006) no lo evalúa en su estudio. Poole (2004) reporta 75% de supervivencia del catéter a los 45 días de vigilancia en el grupo ALT y 65% grupo control, y a los 145 días de vigilancia el 50% en grupo ALT vs 10% en control, la mediana en días de supervivencia del catéter en el grupo ALT fue dos veces mayor que la de el grupo control (154 días ALT vs 71 días grupo control) P=0.02.

**Conclusiones:** Los datos encontrados en los estudios comparativos incluidos en nuestra revisión informan sobre el éxito del tratamiento con tendencia a favor de la ALT más terapia combinada con antibióticos sistémicos, versus antibióticos sistémicos solos. En lo que se refiere a negativización de los hemocultivos, esterilización y supervivencia del catéter, así como menos frecuencia de falla al tratamiento, sin embargo por la falta de ensayos clínicos controlados encontrados y a los tamaños de muestras pequeños usados en los estudios, no son datos



suficientes para establecer una conclusión. Se necesitan mas ensayos clínicos Aleatorizados bien diseñados para dilucidar el valor de ALT en el tratamiento de bacteremia relacionada a catéter central en diversos entornos y diferentes tipos de pacientes incluyendo población pediátrica.

## 2. ANTECEDENTES

Las Infecciones Relacionadas a Catéter (IRC) son una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente entre los pacientes críticos que reciben hemodiálisis, nutrición parenteral y quimioterapia. El Centro para el Control de Enfermedades (CDC) y el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNISS) informan una incidencia media en infecciones de 3.1 por 1.000 días de catéter para adultos y 7.6 infecciones por cada 1000 días catéter en la población infantil reportándose aun tasas mayores de infecciones asociadas a catéter entre los niños menores de 2 años de edad [1]. Se estima que afectan en un 25% a 40% de los pacientes con catéteres a largo plazo [2, 3, 4, 5].

De estas infecciones, el 45-70% son causadas por bacterias gram-positivas, la mayoría *Staphylococcus aureus* y comúnmente *Staphylococcus coagulasa negativo*, mientras que los organismos gram-negativos representan alrededor del 28% [5,6].

La estimación de la tasa de mortalidad asociada a estas infecciones es 10-20%, con un costo marginal para el sistema sanitario de hasta US\$ 40 000 por episodio de bacteremia [5].

Los catéteres venosos centrales (CVC) proporcionan acceso vascular seguro a largo plazo para los pacientes con problemas médicos complejos [2]. Se han convertido en esenciales herramientas para el manejo adecuado de los pacientes en la práctica médica moderna [3,7]. Se utilizan para la administración de fluidos intravenosos, medicamentos, productos derivados de la sangre, nutrición parenteral, realizar hemodiálisis, y controlar el estado hemodinámico de los pacientes [7].

Existen diferentes tipos de catéteres venosos centrales, se clasifican principalmente según el método de inserción, en no tunelizados, tunelizados y dispositivos totalmente implantados, cada uno de ellos con riesgos diferentes de infección y bacteriemia relacionada a catéter [4,8].

Los catéteres venosos centrales no tunelizados son catéteres de poliuretano o silicona colocados para duraciones estimadas menores de dos semanas. Se colocan en la vena

subclavia o yugular y en menor medida en la vena femoral, aunque en estos casos se recomienda no mantenerlos más de 48 o 72 hrs, dado su riesgo de infección.

Los catéteres venosos centrales tunelizados son catéteres de larga duración. Requieren una implantación quirúrgica o en salas de radiodiagnóstico y se caracterizan por que un segmento del mismo está tunelizado en el espacio subcutáneo, antes de introducirse en la vena, habitualmente subclavia. Suelen estar hechos de silicona y llevan un recubrimiento exterior de dacron, que les permite un mayor anclaje mecánico y dificulta la migración de los microorganismos desde la piel.

Los catéteres implantables también diseñados para cateterizaciones prolongadas, son reservorios de titanio o plástico totalmente implantados en la zona subcutánea, de los que se origina el catéter para el acceso venoso. Suelen colocarse en el tórax o, más rara vez, de forma periférica en la fosa antecubital. La administración de sustancias requiere la utilización de agujas especiales que perforan la piel y la superficie superior del reservorio [9].

Las principales vías y origen de la infección pueden ser periluminal desde la piel circundante, endoluminal desde las conexiones, por colonización de sustancias infundidas y hematógena desde un foco infeccioso a distancia. La colonización de la conexión constituye la vía de infección más importante en los catéteres tunelizados [9,10].

Las infecciones relacionadas con catéter pueden ser clasificadas como intraluminal o extraluminal (o contaminación de la superficie exterior) que incluye la infección de tejidos blandos en catéteres venosos centrales tunelizados [11].

La flora normal de la piel son generalmente responsables de infectar a los catéteres que han estado colocados en un mismo sitio en al menos 10 días [11,12].

Los organismos de la piel que pueden ser causa de infecciones relacionadas a catéteres son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Coagulasa-negativos*, *Bacillus sp.*, *Corynebacterium sp.*

Los organismos diseminados por contaminación de manos o soluciones intravenosas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y otras especies de *Candida*.

Patógenos emergentes de infección: *Micrococcus* sp., *Achromobacter* sp., *Mycobacterium* sp., *Malassezia furfur*, *Rhodotorula* sp., *Hansenula anomala*., *Fusarium* sp., *Trichosporon* sp. [11]

Dos factores de riesgo se han identificado en las infecciones relacionadas con catéter, el material con que el dispositivo está hecho y de la virulencia intrínseca de el organismo que produce la infección [5,6]. Los catéteres de teflón, elastómero de silicona o poliuretano se han reportado un menor número de infecciones que los catéteres de cloruro de polivinilo o polietileno [12].

La implantación del catéter genera por parte del huésped un proceso de trombo génesis y la producción de proteínas que forman una capa rica en fibrina, fibronectina, fibrinógeno, laminina, trombospondina y colágeno alrededor y en el interior del catéter actuando como adhesinas para diversos organismos formando una biocapa o biofilm [11,12].

En esta biocapa o Biofilm se encuentran comunidades muy estructuradas de microorganismos asociados por medio de su superficie y / o unidas entre sí, encerradas dentro de una producción propia de matriz extracelular que les confiere protección frente el sistema inmunitario y favorece su multiplicación [17,18,19].

La fibrina y fibronectina, son dos sustancias muy adherentes para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativos y *Candida spp.*, estos organismos además son beneficiados por el proceso de trombogenesis adheriéndose firmemente a la biocapa [5, 6,11,17]. Algunos agentes, como los estafilococos coagulasa-negativo, producen complejos glucoproteicos compuestos de glucocalix bacteriano y exopolisacaridos denominados *slime* o limo. Otros microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida spp.* pueden producir sustancias similares, sobre todo en medios ricos en glucosa [5,9,10].

Las bacterias que producen un biofilm plantean un problema importante para los médicos son más resistentes a los antibióticos, especialmente los glucopéptidos, debido a la relativa incapacidad del fármaco para penetrar en este biofilm [11, 12, 17, 18,19].

El tratamiento de las infecciones relacionadas con catéter por lo general consiste en la eliminación del dispositivo, o la administración de antibióticos sistémicos a través de la línea vascular infectada [3] La eliminación sigue siendo el pilar del tratamiento [5, 6, 11,12]. Sin embargo la determinación de si el catéter debe ser removido o permanecer en el lugar debería

tener en cuenta al menos tres factores: el tipo de catéter, la microbiología de la infección, y el estado del paciente [5, 11,12]. Este procedimiento plantea importantes problemas sobre todo en los catéteres colocados para largo plazo considerados como "muy necesarios" ejemplo en catéteres tunelizados como Broviac-Hickman y catéteres totalmente implantables o dispositivos de acceso venoso (puertos) [6]. Estos catéteres son caros y deben ser colocados y retirados en el quirófano que con frecuencia son utilizados en pacientes debilitados y no disponen ningún otro acceso vascular [6,14].

El manejo de bacteriemias relacionadas a catéter con antibióticos sistémicos suelen realizarse con un período de siete a 21 días con administración de los antibióticos a través del catéter sin remoción de este, sin embargo, este enfoque falla en aproximadamente el 30% de los tratamientos, resultando en la eliminación del dispositivo [3]. Estos fracasos se explican por la incapacidad de la mayoría de los antibióticos en alcanzar concentraciones terapéuticas para matar las bacterias que crecen dentro de un bio-film [3, 5, 6, 12,15].

Para superar estos problemas, y teniendo en consideración el hecho de que la mayoría de las infecciones en los catéteres tunelizados se originan en el catéter central con la posterior propagación intraluminal y bacteriemia, se ha desarrollado una técnica con sello de antibiótico o antibiotic lock-in therapy (ALT) para tratamiento de la infección intraluminal del catéter que consiste en llenar la luz del catéter con una solución antibiótica, lo que le permite habitar por un período de tiempo, con el fin de esterilizar el dispositivo [2,3,4,5,6].

Con este método, una alta concentración local de un antibiótico adecuado puede ser aplicado en la luz del catéter evitando la toxicidad sistémica y la necesidad de controlar los niveles séricos de drogas [2,3,5,6,9]. Además, dado que el catéter está cerrado, no hay riesgo de propagación a distancia de los microorganismos, que puedan ocurrir con la perfusión continua de los antibióticos a través del catéter infectado [3,4,5,6]. Algunos autores recomiendan la adición del antibiótico a una solución anticoagulante [9]. Esta técnica ha demostrado ser eficaz en esterilizar la luz del CVC en varios estudios *in vitro* [5,6]. Y un reciente meta análisis sugiere que el sello con antibiótico desde la colocación catéter impide el desarrollo de bacteremia asociada a catéter [4,16,17,18]. Sin embargo es poca la información que reporta la eficacia del sello de antibióticos en el tratamiento de la infección ya instaurada en el catéter central. Encontrando solamente una revisión bibliográfica realizada por Korbila, Bliziotis (2006) sin ningún análisis estadístico [4].

Retirar el catéter plantea importantes problemas sobre todo en los catéteres colocados para largo plazo considerados como "muy necesarios", como sucede con los catéteres tunelizados como Broviac-Hickman y catéteres totalmente implantables o dispositivos de acceso venoso (puertos). Sobre todo en pacientes debilitados que no disponen de otro acceso vascular. Por lo que es muy conveniente el rescate del catéter si es posible, ya que la eliminación de este y colocar uno nuevo en un segundo tiempo es un inconveniente, por el tiempo, el retraso del tratamiento al paciente y mayor costo que conlleva.

Por todo lo anterior, en pacientes con catéter venoso central de larga permanencia, valorar la eficacia reportada en la literatura de antibióticos sistémicos más sello de antibiótico en el catéter (antibiotic lock-in therapy) vs. Antibiótico sistémico solo en el control de las bacteriemias asociadas a infecciones del catéter central y el salvamento del mismo, es indispensable.

### **3. OBJETIVO**

Evaluar la eficacia del uso del sello de antibiótico en pacientes con catéter venoso central más antibiótico sistémico vs antibiótico sistémico para el tratamiento de bacteriemia relacionada a catéter.

### **4. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN Y VALORACION DE LOS ESTUDIOS**

#### **a. Tipos de estudios**

Ensayos clínicos Aleatorizados, ensayos clínicos cuasi-Aleatorizados.

#### **b. Tipos de participantes**

Pacientes de cualquier edad, portadores de catéter venoso central para largo plazo (catéteres venosos centrales tunelizados y dispositivos totalmente implantados) que presentan bacteremias relacionadas a infección del catéter central. Diagnosticada por fiebre o signos de sepsis claramente asociados con el uso del catéter sin otro foco infeccioso aparente y bacteremia confirmada por el aislamiento de un microorganismo en cultivos de sangre tomados a través de una vena periférica y el catéter central, con métodos microbiológicos estándar o sistemas automatizados.

### **c. Tipos de Intervención**

Para el manejo y esterilización del catéter la técnica del sello con antibióticos (antibiotic lock-in therapy) que consiste en llenar completamente la luz del catéter con una alta concentración local de antibiótico en adición a una solución anticoagulante, el catéter es cerrado permaneciendo esta solución in situ por periodos prolongados cuando el catéter no está en uso. Más antibióticos sistémicos para el manejo de la bacteremia.

Y en el grupo control antibióticos sistémicos para manejo de la bacteremia con o sin sello de placebo en el catéter central.

### **d. Tipo de medidas de resultado.**

#### **i. Medidas de Resultado Primarias**

Eficacia a través de:

- a) Negativización de los hemocultivos. No aislamiento de microorganismos en cultivos de sangre, posterior al inicio de tratamiento antibiótico.
- b) Salvamiento del catéter: El rescate y esterilización intraluminal del catéter que ha presentado una infección documentada por hemocultivo.

#### **ii. Medidas de Resultado Secundarias**

- a) Tiempo de permanencia del catéter previo infección: Numero de días desde su colocación hasta la aparición de la bacteriemia relacionada al catéter.
- b) Falla del tratamiento: la retirada del catéter por la razón que sea. A excepción de retirada del catéter porque ya no es necesario.
- c) Recaída: Re aparecimiento de la bacteriemia asociada a catéter durante o después del tratamiento con antibióticos sistémicos mas sello de antibiótico en el catéter.
- d) Supervivencia del catéter: Duración en días del catéter después de un tratamiento exitoso.
- e) Mortalidad atribuida a la infección: Tasa de defunciones atribuida a la bacteriemia relacionada a catéter. Número de defunciones / número de pacientes con bacteriemias relacionadas a catéter.

### iii. Variables

- a) Edad de los pacientes: Media de la edad y su desviación estándar.
- b) Patología de base: Tipo de enfermedad que adolece el paciente.
- c) Propósito del catéter: Usos del dispositivo intravascular a largo plazo:
  - a) Quimioterapia, b) hemodiálisis, c) nutrición parenteral o d) mixta
- d) Microorganismo infectante: Especie de microorganismo aislado en cultivos de sangre.
- e) Sensibilidad antimicrobiana: Antibiótico al que es susceptible el microorganismo aislado en hemocultivo.
- f) Tipo de antibiótico usado para el sello con antibiótico.
- g) Dosis de antibiótico usada para el sello con antibiótico.
- h) Duración del sello de antibiótico: Duración en días que esta colocado el sello.
- i) Intervalo de administración del sello de antibiótico.
- j) Tipo de antibiótico sistémico usado para el manejo de la bacteremia.
- k) Dosis de antibiótico usada para uso sistémico.
- l) Tiempo de duración de tratamiento antibiótico sistémico en días.
- m) Permanencia: a) Permanencia, b) Retiro del catéter

## **5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se utilizó la estrategia de búsqueda en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), (CENTRAL, The Cochrane Library Número 2, 2005). Se hicieron búsquedas de artículos relevantes en Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) incluyendo las bases de datos de *EMBASE*, *ARTEMISA*, *LILACS*, *IMBIOMED* y *CINAHL* con las siguientes palabras clave: *"bloodstream infections" OR bacteremia" AND "catheter related bacteremia" OR " catheter related infections" OR "catheter related bloodstream infection" AND "antibiotic lock treatment" OR "antibiotic lock therapy" OR "antibiotic lock technique" AND Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial*, sin límite en idioma, ni edad.

**Evaluación de la Calidad de los Estudios.** Se evaluaron los artículos elegidos con la escala de Jovell y la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones emitidas por el OXFORD CONSORT.

## 6. METODOS DE LA REVISION

Dos revisores (adcr y bmlr) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios, en caso de desacuerdo un tercer revisor (imm) definió la elegibilidad o no del documento. Una vez obtenidos los artículos elegibles en su texto completo dos revisores (adcr y bmlr) extrajeron los datos por separado, evaluaron de forma independiente la inclusión de los estudios, un tercer revisor (imm) definió la inclusión a la revisión sistemática o cuando hubo desacuerdo.

Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. (Ver anexo/tablas)

## 7. ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó análisis cualitativo de la información, de acuerdo con las variables seleccionadas y su presencia en cada uno de los artículos incluidos. Los resultados no permitieron, realizar meta análisis del éxito o no del tratamiento.

## 8. DESCRIPCIÓN Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

De todas las búsquedas previamente descritas, se identificaron 28 estudios como potencialmente elegibles: 25 estudios fueron excluidos y 3 incluidos para esta revisión.

### **Estudios excluidos (25)**

Zhang P (2009), Silvia J (2008), Hwiesh (2008), Yahav (2008), Jaffer (2008), Labriola (2008), Filippi (2007), Al Hewiesh (2007), Nori (2006), Saxena (2006), Saxena AK (2006), Kim SH (2006), Saxena AK (2005), Garland (2005), De Sio L (2004), Allon (2003), Dogra (2002), Catarrala (1999); Van de Wetering (2007), Yahav D (2008). Se excluyeron 20 ensayos clínicos porque evalúan la prevención de la aparición de bacteremia relacionada a catéter central con sello de antibiótico y 2 revisiones de la literatura porque evalúan la profilaxis de la bacteremia relacionada a catéter central con sello de antibiótico; Koldehoff (2004) se excluyó por que es un estudio prospectivo que evaluó el uso de sello de antibiótico con taurolidina sin grupo control, así como Krishnasami (2002) que es un estudio prospectivo sin grupo control; Dega H (1996) se excluyó por que evaluó retrospectivamente casos de bacteriemias relacionadas a catéter un grupo manejado con antibióticos sistémicos y otro con sello de antibiótico sin compararlos;



Fernández (2006) se excluyó por que evalúa la efectividad del sello de antibióticos en un estudio prospectivo y describen una serie de casos históricos manejados con antibióticos y retiro de catéter, sin compararlos; M.C. Douard (1991) se excluyó por que es un estudio prospectivo no comparativo e incluyeron pacientes neutropenicos y no neutropenicos.

### Estudios Incluidos (3)

Finalmente se incluyeron un total de 3 artículos que contenían la información buscada en forma parcial o total. Se encontraron los siguientes:

Nivel de evidencia	Tipo de diseño	Total de artículos
2+	Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego	1
1+	Ensayo clínico controlado cuasi-aleatorizado	1
1-	Estudio prospectivo históricamente controlado	1

Tabla: Niveles de calidad de la evidencia científica. Esquema propuesto por la Agencia de evaluación de tecnología médica.

No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos.

De los 3 estudios, solamente el de Rijnder (2005) es un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego; el estudio de Fortun (2006) es un ensayo clínico controlado no aleatorizado y por último el de Poole (2004), que es un estudio prospectivo históricamente controlado. Los detalles de cada estudio se describen en la **Tabla 1.0** y **Tabla 1.1**.

Los estudios fueron realizados en centros de alta especialidad, en unidades de hematología-oncología, gastroenterología y hemodiálisis; Fortun (2006) y Poole (2004) lo realizaron en un sólo centro hospitalario, en el estudio de Rijnder (2005), participaron 3 hospitales.

Los 3 estudios incluyeron solamente población adulta con medias de edades Rijnder (2005): 49 vs 47 años; Fortun (2006): 52 vs 58 años; Poole (2004): 54 vs 52 años en los grupo ALT (antibiotic lock-in therapy) y control respectivamente. Tres cuartas partes de los pacientes en los estudios de Rijnder (2005) y Fortun (2006) tienen malignidades hematológicas/oncológicas y el resto de la población alteraciones en el tracto gastro intestinal manejados con nutrición parenteral total (NPT) o pacientes que requerían hemodiálisis; solamente el estudio de Poole (2004) incluyó la totalidad de los pacientes con problemas renales en hemodiálisis.

Los tipos de catéteres usados en su mayoría fueron dispositivos totalmente implantados (DTI); con respecto a los tunelizados, en los estudios de Rijnder (2005) fue del 87% DTI, 13% tunelizados, mientras que Fortun (2006) 58% DTI, 23% tunelizados. Poole (2004) incluyó en ambos grupos solo pacientes con catéteres tunelizados. Los propósitos del uso de catéter de larga permanencia fueron tratamiento con quimioterapia, para realizar hemodiálisis, administrar nutrición parenteral o mixta (quimioterapia y nutrición parenteral).

Se analizaron 87 episodios de bacteriemia tratadas con ABL, Rijnder (2005) reporta 21 bacteriemias tratadas en el grupo ALT y 23 en el grupo control; Fortun (2006) 19 bacteriemias manejadas con ALT y 29 en el grupo control; Poole (2004) trató 47 episodios de bacteriemia con ALT y 69 en el grupo control. Todos los episodios de bacteriemia fueron confirmados por la presencia de microorganismos aislados en hemocultivos. Rijnder (2005) excluyó del estudio infecciones por hongos e infecciones mixtas (gram positivos y gram negativos); Fortun (2006) excluyó infecciones por *Candida*; Poole (2004) excluyó infecciones por *Enterococcus spp.* por protocolo hospitalario ya previamente establecido.

Los datos disponibles en los estudios se agruparon y analizaron como se presenta a continuación.

## **I. Tipos de Medidas de Resultado Primarias**

Eficacia a través de:

### **a) Negativización de los hemocultivos:**

Fortun (2006) obtuvo hemocultivos al día 2 y 5 de iniciado el tratamiento. Poole (2005) evaluó la resolución de los síntomas a las 48 horas de iniciado tratamiento y la negativización de los hemocultivos una semana posterior de completar tratamiento. Rijnder (2005) evaluó la resolución de los síntomas a las 96 horas de iniciado el tratamiento y la negativización de hemocultivos al finalizar tratamiento. Ninguno de los 3 estudios reporta el tiempo en la que los hemocultivos se negativizaron posterior al inicio de tratamiento en los dos grupos.

### **b) Salvamiento del catéter:**

Definido como el rescate y esterilización intraluminal del catéter que ha presentado una infección documentada por hemocultivos.

Toda definición de eficacia del tratamiento previsto por los autores de los estudios incluidos fue considerada, con independencia de los índices con los que cada autor definió el éxito clínico (sobre todo el tiempo de seguimiento), siempre que la bacteriemia asociada a catéter fue resuelta (negativización del hemocultivo) y el CVC fue rescatado.

Éxito en el tratamiento fue observada en el estudio de Rijnders et al., encontrando 67% de eficacia en el grupo tratado con ALT vs 43% en el grupo control (OR: 2.6 IC 95% 0.65 a 11); Fortún et al., reportó 84% de eficacia en la resolución de la infección en grupo ALT comparado con 65% en control (OR: 2.80 IC 95% 0.7 a 8.85), mientras que Poole et al., reportó 70% en el grupo ALT este último sin compararlo con el grupo control.

## **II. Medidas de Resultado Secundarias**

### **a) Tiempo de permanencia del catéter previo infección:**

Definido como el número de días desde su colocación hasta la aparición de la bacteremia relacionada al catéter: Solamente Fortun (2006) describió el tiempo de permanencia del catéter previo al inicio de la infección en el grupo ALT con una mediana de 54 días (2-304 días) y el Control: 68 días (4-276 días). Rijnder (2005) y Poole (2004) no lo describieron.

### **b) Falla del tratamiento:**

Definido como el retiro del catéter por la razón que esta fuera. A excepción del retiro del catéter porque ya no era necesario. Rijnder (2005) reporta en su estudio que durante 180 días de seguimiento por medio del análisis de Kaplan-Meier, se observó una falla al tratamiento del 33% en el grupo de sello de antibiótico y 57% en el grupo control (RR 0.55, P=0.10). Fortún (2006) observó 10% de falla en el grupo ALT y 34% en el grupo control, atribuyendo a bacteremia relacionada a catéter por *S. aureus* dos tercios de la falla; Poole (2004) reporta 30% de falla al tratamiento con ALT en la mitad de los casos por persistencia de cultivos positivos y el resto por persistencia de fiebre.

### **c) Recaída:**

Definido como el re-apareamiento de la bacteremia asociada a catéter durante o después del tratamiento con antibióticos sistémicos más sello de antibiótico en el

catéter: Rijnders (2005), reporta recaída con la misma cepa bacteriana en el grupo ALT de 14% y 39% en el grupo control ( $p=0.06$  por prueba exacta de Fisher); Fortún (2006) reporta 10% en el grupo ALT (1/14 pacientes por SCoNS, 2/3 por SAMS) y 3% en el grupo control (1/19 pacientes por SCoNS, 3/4 por SAMS); y finalmente Poole (2004) reporta 11% (5 pacientes) que presentaron recaída con la misma cepa en el grupo ALT.

**d) Supervivencia del catéter:**

Definida como la duración en días del catéter después de un tratamiento exitoso. Rijnders (2005) observó durante 180 días en un análisis por Kaplan-Meier un 67% de supervivencia del catéter a la semana 24 en el grupo ALT en comparación 43% en el grupo control ( $p=0.10$ ), Fortún (2006) no lo evalúa en su estudio; Poole (2004) Realizo un análisis por Kaplan-Meier encontrando un 75% de supervivencia del catéter a los 45 días de vigilancia en el grupo ALT y 65% grupo control, y a los 145 días de vigilancia el 50% en grupo ALT vs 10% en control, la mediana en días de supervivencia del catéter en el grupo ALT fue dos veces mayor que la de el grupo control (154 días ALT vs 71 días grupo control)  $P=0.02$ .

**e) Mortalidad atribuida a la infección:**

Definida como Tasa de defunciones atribuida a la bacteriemia relacionada a catéter. Número de defunciones / numero de pacientes con bacteriemias relacionadas a catéter. Rijnders (2005) solo reporto un fallecimiento (2%) de los 44 pacientes en el estudio; Fortún (2006) Reporta una mortalidad global de 16% en el grupo tratado con ABL y 24% en el grupo control. La mortalidad específica atribuida fue de 5% para infecciones por CoNS en el grupo ALT y 7% a infecciones por *S. aureus* en el grupo control. Poole (2004) reporta mortalidad del 15% en grupo ALT, no reportando datos del grupo control.

### III. Variables

**a) Microorganismo infectante:** Especie de microorganismo aislado en cultivos de sangre:

Rijnders (2005) No describió las especies bacterianas aisladas en cada grupo, ni la eficacia del tratamiento para microorganismos específicos en el grupo tratado con ALT y el grupo control, reportando de forma general e indistinta aislamientos de SCoN en un 61%, SAMS 2%, otros gram positivos (*Enterococos spp.* 2%, *Streptococcus sp.* 5%, *Corynebacterium sp.* 5% *Bacillus cereus* 2%), Gram negativos 23%; Fortún (2006) reporto en forma general de ambos grupos, 68% SCoN, 15% *Staphylococcus aureus*, y

17% BGN, encontrando eficacia con ALT en un 93% de las bacteriemias causadas por SCoN, y solo un 33% de las bacteremias causadas por *S. aureus*; realizo un análisis específico de los episodios de bacteremias por CoNS demostrando que ALT curó 93% de ellos vs. 79% del grupo control ( $p=0.36$ ), en las bacteriemias causadas por gram negativos se observó 100% de eficacia en el grupo ALT y 66% grupo control; Poole (2004) analizó la eficacia entre los distintos grupos de patógenos, encontrando eficacia del 87% en infecciones por gram negativos, el 75% por *S. epidermidis*, pero solamente 40% para *S. aureus* ( $p=0.04$  por test  $X^2$  para la comparación entre los 3 patógenos).

### **Tabla 2.0**

- b) **Sensibilidad antimicrobiana:** Antibiótico al que es susceptible el microorganismo aislado en hemocultivo. Rijnders (2005) encontró susceptibles todos los aislamientos a vancomicina y ceftazidima; Fortun (2006), reporta las cepas de SCoN sensibles a vancomicina, cepas de *S. aureus* meticilino sensibles, y Gram negativos sensibles a ceftazidima; Poole (2004) reporta que de las cepas de *Staphylococcus sp.* reportadas cerca del 92% fueron meticilino resistente, ninguna infección por Gram positivos fue vancomicina resistente y cerca del 92% de las bacteriemias ocasionadas por gram negativo fueron sensibles a ceftazidima.
  
- c) **Tipo de antibiótico usado para el sello con antibiótico:** En los tres estudios describen el uso en sello en el grupo ALT con Vancomicina para cobertura de Gram positivos, y ciprofloxacina, ceftazidima o cefazolina para Gram negativos.
  
- d) **Dosis de antibiótico usada para el sello con antibiótico:** Rijnders (2005) utilizó vancomicina para cobertura de Gram positivos y ceftazidima para Gram negativos ambos antibióticos a dosis de 500mg/ml más heparina 100 IU/ml en el grupo ALT, y para el grupo control utilizo heparina (100 IU/ml) como sello placebo. Fortun (2006) utilizó vancomicina para cobertura de Gram positivos y ciprofloxacina o gentamicina para Gram negativos, todos los antibióticos a dosis de 2mg/ml mas heparina 20 IU/ml; Poole (2004) utilizó vancomicina 2.5mg/ml para cobertura de Gram positivos ceftazidima 5mg/ml para gram negativos más heparina a 2500 IU/ml.

- e) **Duración del sello de antibiótico:** Duración en días en el cual se mantiene colocado el sello. Rijnders (2005) y Fortún (2006) utilizaron el sello de antibiótico durante 8 a 12 horas al día por un máximo de 15 días; Poole (2004) utilizó ALT en catéter durante sesiones entre una hemodiálisis y otra.
- f) **Tipo de antibiótico sistémico usado para el manejo de la bacteriemia:** Rijnders (2005) No especifica los antibióticos sistémicos utilizados; Fortun (2006) utilizó antibióticos sistémicos con vancomicina ( para SCoN), cloxacilina ( para SAMS), ceftazidima o cefotaxima ( para BGN), sin especificar dosis; Poole (2004) utilizó Vancomicina 500mg más ceftazidima 1 gr (15 días). Ver **Tabla 2.0**

## 9. DISCUSIÓN

La necesidad de un acceso vascular y su uso a largo plazo en pacientes debilitados que reciben hemodiálisis, nutrición parenteral y quimioterapia se realiza mediante el uso de CVC tunelizados o dispositivos totalmente implantados. Por lo que cada enfoque terapéutico que potencialmente mejore los resultados en los pacientes portadores de CVC a largo plazo es de gran importancia para la práctica médica actual.

En las bacteriemias relacionadas a catéter central sobre todo en los catéteres de uso a largo plazo, es muy conveniente el no retirar el catéter si es posible, e intentar tratar las infecciones con los catéteres en su lugar. Teniendo en cuenta el hecho de que esta bacteremia principalmente se origina como resultado de la colonización bacteriana intraluminal de los catéteres y formación de biofilm lo que hace evidente que la esterilización local del catéter es de importancia fundamental en el tratamiento de estas infecciones.

ALT representa un método sencillo y eficaz a fin de destruir las agrupaciones de bacterias en la luz del CVC, que se encuentran principalmente en forma de biopelículas, ya que los fracasos se explican por la incapacidad de la mayoría de los antibióticos en alcanzar concentraciones terapéuticas dentro de esta biopelícula. Allí claras ventajas en el intento de esterilización local

del CVC con ALT junto a terapia sistémica con antibióticos y compararlo con la utilización de antibióticos sistémicos solos en el manejo de bacteremias relacionadas a catéter central.

Los datos de los estudios comparativos incluidos en nuestra revisión informan sobre el éxito del tratamiento demostrando la tendencia a favor de la ALT más terapia combinada con antibióticos sistémicos, versus antibióticos sistémicos solos. Con resultados de OR elevada en los estudios de Rijnders (OR: 2.6, intervalo de confianza al 95% 0.7, 8.85) y Fortún (OR: 2.80 intervalo de confianza al 95% 0.65, 11.0).

Sin embargo esta OR aumentada se invalida dado al intervalo de confianza. Se necesitan más estudios con mayor población a fin de llegar a resultados concluyentes y más sólidos sobre esta cuestión.

En lo que se refiere a la prolongación de la supervivencia del catéter, 2 estudios evaluaron este resultado, ambos mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la superioridad del tratamiento combinado en comparación a la terapia única con antibióticos sistémicos en la semana 24 de vigilancia. Rijnders (2005) reporta 50% de supervivencia en el grupo ALT vs 10% en el grupo control, mientras que Poole (2004) a la semana 20, reporta un 67% en grupo ALT vs 43% control, en la supervivencia del catéter siendo dos veces mayor en el grupo ALT en comparación con el grupo control. Sin embargo, este resultado no puede ser extrapolado y generalizado al menos que se realice en más estudios comparativos, en diferentes contextos y diferentes grupos de pacientes para confirmarlo.

Los resultados positivos antes mencionados relacionados con el uso de ALT debe ser de analizado en contrapeso de las posibles desventajas de la utilización de esta técnica. En primer lugar, existe la preocupación sobre el posible aumento de las complicaciones infecciosas y los fracasos de tratamiento que podría ocurrir en los casos en que se retrasa la retirada del catéter mientras que el ALT se esta utilizando.

Es de destacar que el fracaso del tratamiento fue menos frecuente en los pacientes que recibieron ALT más la terapia sistémica, en comparación con La terapia sistémica sola ( $p=$  no significativo). Además, no hay diferencia respecto a la mortalidad que fue encontrada en los tres

estudios comparativos. Por lo tanto, es poco probable que el presunto retraso en el retiro del catéter ponga en peligro vida del paciente.

En general, ALT se ha relacionado con buenos resultados clínicos, aunque también se han observado algunos fracasos al aplicar esta técnica. Estas fallas pueden relacionarse con la estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas, la dificultad de algunos antibióticos para penetrar en las biocapas o la necesidad de alcanzar concentraciones suficientemente elevadas de antibiótico en la luz del catéter debido a la diferencia de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y de la concentración mínima bactericida (CMB) entre células planctónicas y el biofilm, entre otras. La estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas es un factor que no se ha estudiado suficientemente en los trabajos reportados a la fecha, por lo que su influencia es actualmente desconocida.

En cuanto a la aparición de resistencia, los datos fueron escasos y solamente Poole (2004), reporta cepas *S. aureus* meticilino resistente, datos que no pueden ser comparados con ninguno otro estudio.

Hay algunas limitaciones importantes con respecto a la interpretación de los datos aquí expuestos. Hubo una considerable variabilidad en los tres estudios revisados en relación con el tipo de agentes patógenos que causan la BRCC, los tipos de antibióticos que se utilizaron para la terapia de bloqueo, sus dosis e intervalo de administración, así como la dosis del adyuvante con heparina, sin considerar la estabilidad y eficacia de cada uno de los antibióticos junto a la heparina y la dosis adecuada para evitar precipitaciones.

Además, dos de los estudios revisados no se aleatorizaron, por lo que el sesgo de selección pudo haber existido (es decir, en la elección de los médicos en decidir que pacientes reciben ALT mas antibióticos sistémicos o antibióticos sistémicos solos).

Por otra parte, existen dificultades en la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados, es decir, un mayor número de episodios de bacteremias relacionadas a catéter deberían incluirse en el estudio (es decir, la única manera de recogerlas en un plazo razonable de tiempo sería mediante de un estudio multicéntrico o realizarlo en hospitales de alta especialidad que diagnostiquen con frecuencia BRCC) tomando en cuenta los



aspectos éticos relativos a la conveniencia de la utilización de un grupo control con placebo y no eliminar un catéter infectado.

En nuestra revisión se observó que las BRCC por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* y levaduras parecen tener una baja tasa de éxito en el tratamiento, mientras que lo contrario se reporta para las infecciones por bacilos Gram-negativos y *Staphylococcus coagulasa* negativos.

Esto lo podríamos explicar con reportes de estudios recientemente publicados en los que se ha observado que los microorganismos dentro de las biopelículas (células sesiles) presentan características fenotípicas únicas en comparación con sus células planctónicas (o células contraparte) y un gran número de factores genéticos están involucrados en la producción de este material extracelular y de los factores de virulencia de acuerdo a cada especie de microorganismo [17,18].

En otras palabras, bajo la definición de éxito o fracaso del tratamiento con ALT en los estudios revisados podrían simplemente ser el resultado de infecciones por microorganismos difíciles de tratar, ya que poseen un mayor número de factores de virulencia.

Por lo tanto se necesitan más datos comparativos para revelar la proporción real de BRCC según grupo de microorganismos aislados tratados con éxito en el uso de la ALT.

Debemos mencionar aquí, que la vancomicina es comúnmente utilizada como ALT, sin embargo, hay pruebas de que la administración sistémica de vancomicina promueve el surgimiento de *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina y por tanto, no se aconseja su uso, incluso en la forma de ALT, cuando se utiliza para profilaxis [4].

Sin embargo, dicha recomendación no se ha hecho para su uso con fines terapéuticos hasta ahora. Las últimas directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas América (IDSA), publicadas en 2001, sugieren que la ALT se debe utilizar como terapia adyuvante a la sistémica en todos los casos donde se compruebe que no hay complicaciones por BRCC (es decir, infecciones que no afectan localmente en el sitio de entrada del túnel o el puerto y no causen complicaciones sistémicas, como la endocarditis o la osteomielitis), y el CVC tunelizado o dispositivos totalmente implantados no se retiren.

En resumen Los datos de los estudios comparativos incluidos en nuestra revisión informan sobre el éxito del tratamiento demostrando la tendencia a favor de la ALT más terapia combinada con antibióticos sistémicos, versus antibióticos sistémicos en el manejo de bacteriemias asociadas a catéter central, aumentando considerablemente la supervivencia del catéter posterior a la infección y disminución de la falla al tratamiento.

## 10. CONCLUSIONES DEL AUTOR

Las biopelículas son comunidades muy estructuradas de microorganismos asociadas entre sí, encerradas dentro de una producción propia de matriz extracelular, que les confiere protección frente al sistema inmunitario, e incapacita a la mayoría de los antibióticos en alcanzar concentraciones terapéuticas (CMB) para eliminar las bacterias que crecen dentro de un biofilm.

La ALT es una técnica prometedora para el tratamiento de bacteremia relacionada a catéter central. Sin embargo, hay varias cuestiones importantes que quedan por responder sobre la función exacta del uso de ALT en el manejo de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con la presencia de catéteres colocados para largo plazo, una falta de estandarización en cuanto a la dosis y tipos de antibióticos para el uso de ALT, considerando su estabilidad en heparina y eficacia en esta solución, y el tipo de antibióticos para uso sistémico en los estudios disponibles.

La estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas es un factor que no se ha estudiado suficientemente *in vivo* en los trabajos reportados a la fecha, por lo que su influencia es actualmente desconocida.

La conclusión más importante que puede ser extraída de este análisis es la necesidad de un buen diseño de ensayo clínicos aleatorizados controlado, con un tamaño de muestra apropiado y diseñado ex profeso, utilizando definiciones estándar para BRCC y éxito del tratamiento.

## **Implicaciones para la práctica**

La erradicación de la infección bacteriana in situ con altas concentraciones de antibióticos alcanzados por la terapia de bloqueo es una forma razonable de lograr el tratamiento exitoso de la infección sin recaída y salvamiento del catéter.

A pesar de obtener resultados favorables en nuestra revisión, hay falta de estudios comparativos en relación con ALT y en consecuencia de pruebas concretas a favor de su uso. Se necesitan más estudios a fin de llevar a pruebas concluyentes sobre esta cuestión.

## **Implicaciones para la investigación**

La acción inmediata debe ser tomada y ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados deben realizarse en orden a dilucidar el valor de ALT en el tratamiento de bacteremia relacionada a catéter central en diversos entornos y diferentes tipos de pacientes incluyendo población pediátrica.

A pesar que el conocimiento acerca del rol del biofilm en las BRCC ha incrementado en los últimos años, debido a la disponibilidad de enfoques genómicos y proteómicos. Es necesaria mucha mas investigación que permita una mejor comprensión de la función de factores genéticos y ambientales en el desarrollo del biofilm que puedan conducir a mejores estrategias para la eliminación de este en las infecciones asociadas a catéter.

## **11. CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Ninguno de los artículos incluidos reporta la presencia de conflictos de intereses de tipo económico o personal, que pusiera en riesgo la integridad de la investigación. Este estudio no requirió financiamiento externo, por lo que los autores de este proyecto declaramos que no recibimos ninguna remuneración económica ni de otra índole por la realización de este trabajo de investigación

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Christopher D. Newman. PA-C Catheter-Related Bloodstream Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *Semin Pediatr Infect Dis*,2006; 17:20-24
2. Philip Toltzis. Antibiotic Lock Technique to Reduce Central Venous Catheter-Related Bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 449–450
3. J. Carratala. The antibiotic-lock technique for therapy of 'highly needed' infected Catheters. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 282–289
4. Korbila, Bliziotis, Lawrence & Falagas. Antibiotic-lock therapy for catheter-related bacteremia a review of the current evidence. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 5(4), 639–652 (2007)
5. Marisel Segarra-Newnham and Ellen M Martin-Cooper. Antibiotic Lock Technique: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother* 2005;39:311-8.
6. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:265-74.
7. Raad I. Intravascular-catheter related infections. *Lancet* 1998; 351: 893–8.
8. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin. Proc.*2006 81(9), 1159–1171.
9. Jesús Fortún, Infecciones asociadas a dispositivos intravasculares utilizados para la terapia de infusión, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(3):168-74
10. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004;30:62-7
11. Megan B. Bestul, Pharm.D., and Heather L. VandenBussche, Pharm.D, Antibiotic Lock Technique: Review of the Literature, *Pharmacotherapy* 2005;25(2):211–227)
12. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-29.
13. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter–related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.
14. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter–related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.
15. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 1–8.
16. 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. *Clin. Infect. Dis.* 2006 43(4), 474–484.
17. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum sensing inhibitors: A bargain of effects. *Microbiology* 2006;152, 895–904.
18. Jamal A. Mohamed. Biofilm formation by enterococci. *Journal of Medical Microbiology* 2007, 56, 1581–1588
19. Gordon Ramage. Our Current Understanding of Fungal Biofilms; *Journal of Medical Microbiology* 2007, 56, 1581–1588
20. Christopher D. Newman, PA-C Catheter-Related Bloodstream Infections in the Pediatric Intensive Care Unit *Semin Pediatr Infect Dis*,2006; 17:20-24

21. Philip Toltzis, Antibiotic Lock Technique to Reduce Central Venous Catheter-Related Bacteremia, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 449–450
22. J. Carratala, The antibiotic-lock technique for therapy of 'highly needed' infected Catheters, *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 282–289
23. Korbila, Bliziotis, Lawrence & Falagas, Antibiotic-lock therapy for catheter-related bacteremia a review of the current evidence, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2007; 5(4), 639–652.
24. Marisel Segarra-Newnham and Ellen M Martin-Cooper, Antibiotic Lock Technique: A Review of the Literature, *Ann Pharmacother* 2005; 39:311-8.
25. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:265-74.
26. Raad I. Intravascular-catheter related infections. *Lancet* 1998; 351: 893–8.
27. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(9), 1159–1171.
28. Jesús Fortún, Infecciones asociadas a dispositivos intravasculares utilizados para la terapia de infusión, *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(3):168-74
29. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004;30:62-7
30. Megan B. Bestul, Pharm.D., and Heather L. VandenBussche, Pharm.D, Antibiotic Lock Technique: Review of the Literature, *Pharmacotherapy* 2005; 25(2):211–227.
31. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:1-29.
32. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.
33. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.
34. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 1–8.
35. 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. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(4), 474–484.
36. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum sensing inhibitors: A bargain of effects. *Microbiology* 2006; 152, 895–904.
37. Jamal A. Mohamed. Biofilm formation by enterococci. *Journal of Medical Microbiology* 2007; 56, 1581–1588
38. Gordon Ramage. Our Current Understanding of Fungal Biofilms; *Journal of Medical Microbiology* 2007; 56, 1581–1588
39. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55(1), 90–94.
40. Fortun J, Grill F, Martin-Davila P *et al.* Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58(4), 816–821.
41. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19(5), 1237–1244 (2004).

### 13.NEXOS.

**Tabla 1.0 Tabla resumen de los ensayos clínicos, en los que se utiliza sello con antibióticos en el tratamiento de bacteremias relacionadas al catéter central: revisión sistemática.**

Estudio		Rijnders (2005) ECC doble ciego multicentrico Referencia (39)	Fortún (2006) Ensayo clínico controlado Referencia (40)	Poole (2004) Mixto prospectivo/ Ensayo clínico controlado histórico Referencia(41)
Duración de estudio		30 meses	39 meses	5 meses (prospectivo) 24 meses (historico)
Población de pacientes/ Principal padecimiento		Pacientes (mayoría adultos) con malignidades hematológicas/ oncológicas 74% y 26%, alteraciones en el tracto Gastro intestinal con NPT, o que requieran hemodialisis	Pacientes con malignidades Hematológicas Oncológicas 73%, alteraciones en el tracto gastro intestinal con NPT 27%	Pacientes Con problemas renales en Hemodiálisis
Episodios de BRCC	ALT	21	19	47
	CONTROL	23	29	69 históricos
Tipo de catéter/uso/ tiempo de colocación hasta inicio BRCC media	ALT	DTI (91%) o Tunelizados (9%) / Quimioterapia, NPT/	DTI (77%) o Tunelizados (23%) / Quimioterapia, NPT, hemodiálisis o mixto*/ ALT: 54 d (2-304 d)	Tunelizados (100%)
	CONTROL	DTI (83%) o Tunelizados (17%) / Quimioterapia, NPT/	DTI (48%) o Tunelizados (52%)/ Quimioterapia, NPT, hemodiálisis, o mixto*/ Control: 68 d (4-276 d)	Tunelizados (100%)

**Tabla 1.1 Tabla resumen de los ensayos clínicos, en los que se utiliza sello con antibióticos en el tratamiento de bacteremias relacionadas al catéter central: revisión sistemática.**

Estudio		Rijnders (2005) ECC doble ciego multicentrico Referencia (39)	Fortún (2006) Ensayo clínico controlado Referencia (40)	Poole (2004) Mixto prospectivo/ Ensayo clínico controlado histórico Referencia(41)
Patógenos Aislados (%)		61% SCoN, 2% SAMS 14% otros GP 23% Gram-negativos	68% SCoN, 15% <i>Staphylococcus aureus</i> 17% BGN	43% SCoN, 22% <i>Staphylococcus aureus</i> 25% Gram negativos
Duración de ALT (media)	HRS/DÍA	7-14	5-14	5-21
Intervalo de administración de ALT (media)	HRS/DÍA	20	8 a 12	Entre sesiones de dialisis
ALT (tipo de antibiótico y dosis)		Vancomicina (Gram +) o Ceftazidima (Gram -) 500 mg/ml ambos, mas Heparina ( 100 IU/ml mas antibióticos sistémicos	Vancomicina (Gram +) o ciprofloxacina mas gentamicina (Gram -) todos a 2 mg/ml mas Heparina (20 IU/ml) mas antibióticos sistémicos	Vancomicina (Gram+) 2.5 mg/ml mas Ceftazidima (Gram-) 5 mg/ml o Cefazolina (sola) 5 mg/ml o Vancomicina 2.5 mg/ml mas heparina sódica (2500 IU/ml)
Régimen antibiótico en el grupo control		Antibióticos sistémicos mas lock placebo con heparina (100IU/ml)	Antibióticos sistémicos con vancomicina (SCoN), cloxacilina (SAMS) , Ceftazidima o cefotaxima (BGN)	Vancomicina 500mg Mas Ceftazidima 1 gr (15 días) mas remplazo del CVC
Falla del tratamiento n/N (%)		7 (33%) ALT 13 (57%) Control (p=0.10)	3 (16%) ALT 10 (34%) Control	14 (30%) ALT
Tratamiento exitoso n/N (%) eficacia		14 (67) vs 10 (43) p=0.10  OR 2.6 IC 95% (0.7 a 8.85)	16 (84%) vs 19 (66%) p=0.27 OR 2.80 IC 95% (0.65 a 11)	33 (70%) OR: 1.5 IC 95% (0.50; 2.19)
Supervivencia del catéter (días)		la semana 24 en el 67% ALT 43% control (p=0.10)	No hay datos	154 vs 71 (mediana) P=0.02 Vigilancia de catéter >150 días
Mortalidad relacionada/ atribuible a la infección		1/44 (2%)	1/19 (5%) vs 2/29 (7%)	0/47 (0)
Recaída		3/21 (14%) ALT 9/23 (39%) P=0.06 test exacto fisher	2/19 (10%)ALT 1/29 (3%)	7/47 (15%) ALT

**TABLA 2.0 Microorganismos aislados el los grupos (ALT, Control) , tipo  
antibióticos utilizados, dosis de antibióticos para ALT, uso sistémico y eficacia al  
tratamiento.**

Estudios	Grupo en estudio	Especie bacteriana aislada	Sello de antibiótico	dosis	Heparina	Intervalo/duración	Tratamiento sistémico	Eficacia Tx. con Especie bacteriana
<b>Rijnders (2005)</b>	ALT	SCoN	vancomicina	500mg/ml	100 IU/ml	8-12hrs/7-14 días	Antibióticos no esp No especificado	67%
		s. aureus	vancomicina	500mg/ml				
		BGN	ceftazidima	500mg/ml				
	Control	SCoN					Antibioticos no esp Mas sello placebo Con heparina	43%
		s. aureus						
		BGN						
<b>Fortún (2006)</b>	ALT	SCoN	vancomicina	2mg/ml	20 IU/ml	8-12 hrs/5-14 días	vancomicina	93%
		s. aureus	vancomicina	2mg/ml			cloxacilina	33%
		BGN	Ciprofloxacina o gentamicina	2mg/ml			ceftazidima	100%
	Control	SCoN					vancomicina	84 %
		s. aureus					cloxacilina	25 %
		BGN					Ceftazidima o cefotaxima	66 %
<b>Poole (2004)</b>	ALT	SCoN	vancomicina	2.5 mg/ml	2500 IU/ml	72 hrs /5-21 días Entre sesiones de diálisis	vancomicina	75%
		s. aureus	vancomicina	2.5 mg/ml			vancomicina	40%
		BGN	ceftazidima	5 mg/ml			ceftazidima	47%
	Control	SCoN					vancomicina	
		s. aureus					vancomicina	
		BGN					ceftazidima	