

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA BLOQUEO “*LOCK THERAPY*” EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL TORRENTE SANGUÍNEO ASOCIADAS A CATÉTER EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

**José Antonio de la Hoz Valle
Diana Alejandra León Chiquillo**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA BLOQUEO “*LOCK THERAPY*”
EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL
TORRENTE SANGUÍNEO ASOCIADAS A CATÉTER EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.**

**Dr. José Antonio de la Hoz Valle
Investigador principal**

**Dra. Diana Alejandra León Chiquillos
Coinvestigadora**

**Dra. Alexandra Porras Ramírez
Tutor metodológico**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

BOGOTÁ DC

2017

Página de aprobación

La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo; solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Índice de contenido

Resumen.....	9
Abstract.....	11
1. INTRODUCCIÓN	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	18
4. MARCO TEÓRICO.....	20
5. OBJETIVOS	39
5.1 Objetivo general	39
5.2 Objetivos específicos.....	39
6. HIPÓTESIS.....	40
7. METODOLOGÍA.....	41
7.1 Tipo de estudio	41
7.2 Métodos De Búsqueda	41
7.3 Población.....	46
7.3.1 Criterios de inclusión	46
7.3.2 Criterios de exclusión	46
7.4 Tipos de desenlaces.....	47
7.4.1 Desenlace primario	47
7.4.2 Desenlaces secundarios	47
8. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	48
8.1 Identificación de los estudios.....	48
8.2 Nivel de evidencia	48
8.3 Evaluación de calidad de los estudios.....	48
8.4 Control del sesgo de publicación.....	49
8.5 Evaluación y análisis del efecto del tratamiento	49
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
10. CRONOGRAMA	52
11. RECURSOS Y PRESUPUESTOS.	53
12. RESULTADOS.....	55
12.1 Características de los estudios.....	56
12.2 Definiciones de infección.....	58
12.3 Desenlace Prevención de ITSAC	59
12.4 Desenlace tratamiento ITSAC	67
12.5 Eventos adversos	72
13. DISCUSIÓN	73
14. CONCLUSIONES	84
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
16. ANEXOS	96

Índice de tablas

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación	16
Tabla 2. Características de los catéteres Broviac® y Hickman®	22
Tabla 3. Patógenos aislados de pacientes pediátricos con ITSAC	28
Tabla 4. Términos de búsqueda en MEDLINE	41
Tabla 5. Términos de búsqueda EMBASE	42
Tabla 6. Términos de búsqueda The Cochrane Library	44
Tabla 7. Términos de búsqueda en OVID	44
Tabla 8. Términos de búsqueda Lilacs	45
Tabla 9. Cronograma investigación	52
Tabla 10. Presupuesto general	53
Tabla 11. Gastos personales	53
Tabla 12. Equipos propios	53
Tabla 13. Materiales, suministros y bibliografía	53
Tabla 14. Características generales de los estudios incluidos	56
Tabla 15. Características generales de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la LT en la prevención de ITSAC	60
Tabla 16. Características específicas de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la lt en la prevención de ITSAC	62
Tabla 17. Tipo de germen aislado	64
Tabla 18. Características generales de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la lt en el tratamiento de ITSAC	67
Tabla 19. Características específicas de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la LT en el tratamiento de ITSAC	69
Tabla 20. Resumen de medidas de efecto de metaanálisis por schoot y col	71

Índice de figuras

Figura 1. Catéter venoso central de inserción periférica	21
Figura 2. Sitio inserción Catéter venoso central de vías tunelizadas	23
Figura 3. Catéter venoso central de tres y dos vías	23
Figura 4. Descripción catéter venoso central de dos vías	24
Figura 5. Cateter implantable	25
Figura 6. Características de catéter implantable	25
Figura 7. Agentes causales asociados a ITSAC en servicio de cuidado intensivo de pediatría	29
Figura 8. Flujograma de búsqueda de literatura	55
Figura 9. Forest plot comparación del riesgo de infección en pacientes LT contra grupo control	63
Figura 10. Forest plot comparación del riesgo de infección en pacientes con LT con Taurolidina contra grupo control.....	63
Figura 11. Forest plot de comparación retiro de catéter secundario a infección en pacientes con LT contra grupo control.....	64
Figura 12. Forest plot de comparación retiro de catéter secundario a infección en pacientes con LT Taurolidine contra grupo control	64
Figura 13. Forest plot de comparación LT contra antibiótico sistémico en retiro de catéter	70
Figura 14. Forest plot de comparación LT y antibiótico sistémico contra antibiótico sistémico en retiro de catéter	70
Figura 15. Forest plot de comparación LT con etanol y antibiótico sistémico contra antibiótico sistémico en reinfección.....	70

Lista de anexos

Anexo I. Artículos incluidos para lectura completa, incluidos y excluidos	96
Anexo II. Clasificación del nivel de evidencia del Center of Evidence Based Medicine	99
Anexo III. Instrumento de chequeo metodológico para estudios de cohorte del grupo SIGN	100
Anexo IV. Resultados instrumento de chequeo metodológico estudios de cohorte	102
Anexo V. resultados instrumento de chequeo metodológico metaanálisis	103

Resumen

Antecedentes:

La Terapia de Bloqueo (LT) es una intervención utilizada para prevenir y tratar las infecciones asociadas a los catéteres venosos (ITSAC), con resultados contradictorios con respecto a la efectividad y seguridad en la población pediátrica. Se presenta esta revisión sistemática y metaanálisis con el objetivo de examinar la efectividad y seguridad de la LT en la prevención y tratamiento de ITSAC en población pediátrica.

Metodología:

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Medline, Embase, The Cochrane Library, Ovid y Lilacs por dos investigadores de manera independiente. También se realizó una búsqueda en bola de nieve de referencias incluidas. Los estudios incluidos correspondieron a investigaciones de cohortes y revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis, tanto en idioma inglés como español. Se extrajo la información relevante y se construyó una base de datos donde los resultados se analizaron de manera cualitativa y cuantitativa. Se midió la efectividad de la LT por medio de Riesgo Relativo (RR) con sus intervalos de confianza (IC) utilizando modelo de efectos aleatorios. Todos los datos fueron analizados con el programa Review Manager 5.3

Resultados:

Se incluyeron en total 13 referencias en la revisión, 9 estudios de cohorte y 4 metaanálisis. La evaluación metodológica mostró una calidad baja de los estudios observacionales y moderada de los metaanálisis incluidos. Un total de 9 referencias evaluaron la LT en la prevención contra las ITSAC (6 estudios de cohorte y 3 metaanálisis), mostrando una menor incidencia de infecciones en el grupo intervención con LT que en el grupo control. Se realizó un análisis agrupado (3 referencias) sin mostrar diferencias entre la presencia de ITSAC entre la LT sobre grupo control ($RR=0,62$ [C95% 0,39-1,01]) así como en la prevención de retiro de catéter ($RR=0,47$ [IC95%: 0,17-1,33]). Al evaluar un segundo desenlace no se observó una superioridad de la LT combinada con antibiótico sistémico contra antibiótico sistémico en el tratamiento de las ITSAC ($RR=1,68$ [IC95% 0,65-4,37]; tres artículos). Cinco estudios reportaron de manera descriptiva la presencia o ausencia de eventos adversos (agotamiento, cefalea, náusea, oclusión del catéter perforación o ruptura) pero no fue posible hacer análisis agrupado.

Conclusiones:

Los artículos existentes son heterogéneos en la metodología y de baja calidad metodológica. Los metaanálisis disponibles a pesar de ser rigurosos en la elaboración incluyen referencias que no controlan sesgos importantes. El metaanálisis realizado no favorece la utilidad de la LT en la prevención de ITSAC, posiblemente a las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos.

Palabras clave

Terapia de bloqueo, catéter venoso central, infección, bacteremia, sepsis.

Abstract

Background:

Lock Therapy (LT) is an intervention used to prevent and treat catheter-associated bloodstream infections (CABSI), with conflicting results in the pediatric population, which includes results in conjunction with the adult population. This systematic review and meta-analysis is presented with the objective of testing the effectiveness and safety of LT in the prevention and treatment of CABSI in the pediatric population.

Methodology:

Medline, Embase, The Cochrane Library, Ovid and Lilacs was searched by two independent researchers. A snowball search of included references was also conducted. The included studies corresponded to cohort investigations and systematic reviews of the literature with meta-analysis, both in English and Spanish. The relevant information was extracted and a database was built where the results were analyzed qualitatively and quantitatively. The effectiveness of LT was measured by means of Relative Risk (RR) with its confidence intervals (CI) using a random effects model. All data were analyzed with Review Manager 5.3.

Results:

A total of 13 references were included in the review, 9 cohort studies and 4 meta-analyses. The methodological evaluation showed a low quality of the observational studies and moderate of the included meta-analyses. A total of 9 references evaluated the LT in the prevention against the ITSAC (6 cohort studies and 3 meta-analysis), showing a lower incidence of infections in the intervention group with LT than in the control group. A combined analysis (3 references) was performed without showing differences between the presence of ITSAC between the LT over the control group (RR = 0.62 [C95% 0.39-1.01]) as well as in the prevention of catheter removal (RR = 0.47 [95% CI: 0.17-1.33]). There was no superiority of LT combined with systemic antibiotic versus systemic antibiotic in the treatment of CABSI (RR = 1.68 [95% CI 0.65-4.37]). Five studies reported descriptively the presence or absence of adverse events (exhaustion, headache, nausea, perforation or ruptured catheter occlusion) but it was not possible to do pooled analysis.

Conclusions:

The existing articles are heterogeneous methodologically and of low methodological quality. The available meta-analyses, despite being rigorous in the elaboration, include references that do not control important biases. The meta-analysis does not favor the utility of LT in the prevention of STET, possibly due to the methodological limitations of the included studies.

Keywords

Lock therapy, central venous catheter, infection, bacteremia, sepsis.

1. Introducción

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) se han convertido en un problema de salud pública en la población pediátrica, ya que conllevan un incremento en la morbilidad, la mortalidad y el aumento de los costos de salud.(1, 2) Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter (ITSAC) constituyen una de las principales causas de IACS en niños, especialmente en aquellos con cáncer o patologías crónicas que requieren el uso constante de medicamentos endovenosos por vía de catéter venoso central (CVC).(3) Las tasas de infección son dependientes del tipo de CVC utilizado y se presentan como el número de infecciones del torrente sanguíneo por 1000 días catéter.(4)

En las últimas décadas se han implementado medidas para disminuir las tasas de ITSAC; dentro de ellas, se encuentra la terapia de bloqueo (LT por sus siglas en inglés), la cual consiste en la aplicación de altas concentraciones de sustancia (antibiótico, antiséptico, anticoagulante), en el lumen del catéter, exponiendo la luz interna del mismo a una acción antimicrobiana persistente,(5) constituyendo una alternativa conservadora en los pacientes, evitando así la remoción del mismo, con menor riesgo de complicaciones.(6) La LT también se ha utilizado en el tratamiento de las ITSAC establecidas en conjunto con terapia antimicrobiana sistémica, pero con resultados contradictorios y poca evidencia para uso generalizado.

Se ha discutido acerca de la efectividad de la LT, con investigaciones que apoyan y otras que contradicen su uso, principalmente debido a la heterogeneidad clínica, metodológica y estadística entre los estudios, así como al bajo rigor metodológico y poco poder estadístico. Motivos que llevaron a la realización de esta revisión sistemática de la literatura con metaanálisis, para someter a prueba la efectividad de la LT, con parámetros definidos como menor presentación de ITSAC, así como menor número de retiro de catéter y riesgo de reinfección, con ello se busca dar una recomendación para que pueda ser utilizada en los niños con los requisitos clínicos para su aplicación.

2. Planteamiento del problema

El uso del CVC es una práctica común que se ha incrementado en la atención del paciente pediátrico, principalmente, debido al aumento en el requerimiento de tratamientos prolongados como quimioterapia, hospitalización en las unidades de cuidado intensivo (UCI), múltiples toma de laboratorios al día, alimentación parenteral, entre otras. Al ser procedimientos intervencionistas y debido a las características inmunocomprometidas de la población objeto, existe el riesgo de infección y compromiso sistémico, con lo que se han intentado múltiples terapias para evitar y tratar las ITSAC.

Con relación a las ITSAC, en los Estados Unidos de América (EEUU) se ha estimado una tasa de 3,5 x 1.000 días/catéter a nivel hospitalario y de 5,6 x 1.000 días/catéter en las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP).(7) En Colombia, en el 2011 el Instituto Nacional de Salud (INS) ejecutó una prueba piloto, con el fin de integrar la vigilancia de los eventos asociados al cuidado de la salud en 34 unidades de cuidado intensivo de adultos, pediátricas y neonatales,(3) encontrando una tasa de 4,8 x 1.000 días catéter de ITSAC; luego, en el 2013, el INS presentó los resultados definitivos del comportamiento de las UCIP a nivel nacional, encontrando que el 25% reportaron tasas superiores a 4,7 casos por 1.000 días catéter. En Bogotá, para el año 2013 la tasa de ITSAC en las UCIP fue de 5,1 casos por 1.000 días dispositivo.(2)

El tratamiento de estas infecciones depende del compromiso local y sistémico de la infección, y de acuerdo a directrices actuales(8) se ha optado por el salvamento del catéter comprometido, esto, debido a la dificultad de una nueva inserción, a los costos (en los casos de catéter implantable) o a la necesidad de tratamientos continuos que no pueden suspenderse. La LT es una estrategia utilizada para prevenir y tratar esta infección, así como para evitar el retiro del catéter; sin embargo, la evidencia disponible todavía es contradictoria y en Colombia no existen unas recomendaciones acerca de su uso.

Se utilizó la estrategia PICO (*Población, Intervención, Comparador, Desenlace*)(9) para la búsqueda sistemática de la literatura, de acuerdo al siguiente planteamiento de investigación: ¿Cuál es la efectividad de la terapia de bloqueo (“Lock Therapy”) en la prevención y el tratamiento de la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter y cuáles son las recomendaciones para su uso en los pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años de edad?

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación

Población	Pacientes mayores de 1 mes y menores de 18 años de edad, sexo masculino o femenino, con uso de catéter venoso central para infusión de medicamentos, alimentación o diálisis.
Intervención	Terapia de bloqueo con antibiótico Terapia de bloqueo con etanol Terapia de bloqueo con heparina
Comparador	Tratamiento antibiótico sistémico

	No tratamiento
Outcome	Presencia de ITSAC Sepsis Mortalidad Resistencia bacteriana

3. Justificación

Los CVC son esenciales en el tratamiento de algunos pacientes pediátricos y han mejorado significativamente su calidad de vida. Sin embargo, a menudo se asocian con infecciones locales o del torrente sanguíneo que, además de la morbilidad y la mortalidad directa resultante, también dan lugar a costes indirectos sustanciales, incluso en días adicionales de hospitalización, y los reemplazos y retiros frecuentes de CVC pueden retrasar la administración de tratamientos indispensables como la quimioterapia o hemodiálisis.

Algunos ensayos clínicos aleatorios (ECA) han evaluado la LT como una medida preventiva de ITSAC, como aquel realizado por Schwartz y col,(10) donde el grupo intervención recibió vancomicina, mostrando menores tasas de ITSAC ($p=0,03$). En cambio, el realizado por Rackoff y col comparó la LT con vancomicina y heparina contra heparina sola, encontrando que aquellos del grupo intervención presentaron bacteriemia en 15,6%, mientras en el grupo control 6,5%, sin embargo resultado no significativo ($p=0,25$).(11)

Una revisión Cochrane realizada por Schoot y col(12) en niños y adultos con cáncer, demostró que el uso de LT con una solución antibiótica y heparina, redujo significativamente el riesgo de sepsis relacionada con el catéter por bacterias gram positivas en comparación con una solución de heparina (468 participantes, incluyendo adultos y niños; RR 0,47; IC95%: 0,28-0,80), mientras que otra revisión

Cochrane realizado por Arora y col(13) que incluyó dos ECA con 680 niños con cáncer, comparó la LT con uroquinasa (con o sin heparina) frente a la heparina sola, con una disminución no significativa en las ITSAC (RR 0,72; IC95%: 0,12-4,41).

Es evidente el número elevado de ITSAC que ocurren en la edad pediátrica, y los tratamientos establecidos por lo general son extrapolados de estudios en la población adulta; la recomendación del uso de la LT, para la prevención y tratamiento no está del todo clara y sigue siendo tema de debate, ya que los resultados de investigaciones son contradictorios, debido a las diferencias en las poblaciones evaluadas, así como a los diferentes gérmes, y posiblemente a las instituciones participantes, razón por la que se llevó a cabo esta revisión y metaanálisis.

4. Marco Teórico

De acuerdo a lo planteado por Seisdedosy col(14) los CVC se pueden dividir en dos grandes grupos, de corta y larga duración:

- *“Catéteres de corta duración: comprenden los CVC no tunelizados (subclavia, yugular o femoral) o insertados por vía periférica (Drum, PICC [catéter central de inserción periférica])”.*(14)
- *“Catéteres de larga duración: Para los pacientes que van a necesitar un uso más allá de 30 días, y en todos aquellos que iniciarán una nutrición parenteral domiciliaria se prefieren los CVC con vías tunelizadas (Hickman®, Broviac®, Groshong® y Quinton®) o implantables (Port-A-Cath®). Los primeros, desarrollados en la década de los 70, se caracterizan por tener un trayecto subcutáneo y un manguito de dacrón por el que el catéter se ancla y que evita su salida accidental y las suturas en la piel. El catéter Broviac® por su menor diámetro es de uso pediátrico; para adultos el más usado es el catéter Hickman®.”*(14)

Catéter central de inserción periférica (PICC)

Estos catéteres se colocan generalmente a través de las venas del brazo superior hasta la vena cava superior (Fig. 1), y son útiles para proporcionar acceso a terapias de corto a mediano plazo. También puede ser colocado en los miembros inferiores. Proporcionan un acceso venoso confiable para indicaciones como el tratamiento antibiótico, muestreo repetido de sangre en pacientes aguja-fóbicos o niños en los que el acceso periférico se está haciendo técnicamente difícil. Los PICC's son comúnmente calibre 4F, con lo que se permite una función más confiable que las líneas largas neonatales 2F, particularmente para el muestreo de sangre (la aspiración a través de un catéter requiere un caudal más rápido en el vaso que se muestrea y, por lo tanto, es más sensible al calibre del lumen comparado con la infusión a través del mismo catéter).(9)

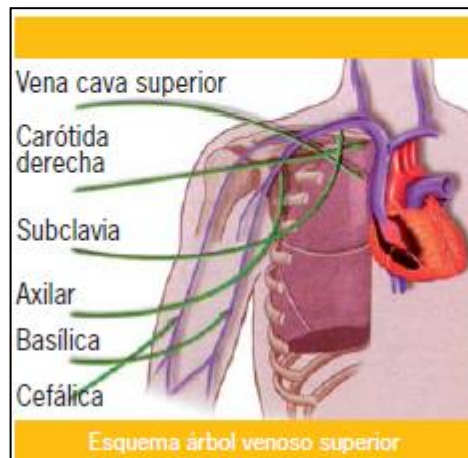


Figura 1. Catéter venoso central de inserción periférica. Fuente: Servicio de Salud del principado de Asturias. Catéteres venosos centrales. Guía para enfermería.(15)

Catéter venoso central con vías tunelizadas

Se utilizan para terapias más prolongadas (usualmente de semanas a meses) y contienen un manguito que inhibe la migración de los organismos al tracto del catéter, por lo que se asocia con tasas de infección reducidas en comparación con los catéteres no tunelizados. Fue descrito por primera vez por Broviac en población pediátrica, luego Hickman patentó uno de mayor tamaño para adultos (tabla 2).(9) Se considera que la porción extravascular del catéter proporciona una barrera para la infección ascendente y con el tiempo se adhiere a los tejidos subcutáneos, disminuyendo la probabilidad de desplazamiento del catéter. Esta adherencia es favorecida por la presencia de un manguito corto de dacrón unido al catéter, lo que provoca una región focal de fibrosis, por lo tanto, proporciona un anclaje adicional para el catéter (Figura 2).(16)

Los CVC tunelizados son los más adecuados para los requisitos de acceso venoso de mediano a largo plazo, como los regímenes de quimioterapia y alimentación parenteral ya que puede permanecer en su lugar durante meses.(15) Los catéteres en túnel varían en calibre de 2.7F a 12F y pueden tener entre uno y tres lúmenes (Figura 3 y Figura 4).

Tabla 2. Características de los catéteres Broviac® y Hickman®

Tipo de catéter	Diámetro externo (mm)	Luz interna (mm)	Longitud (cm)	Volumen cebado (mL)
Broviac® 1 luz	0,9-2,2	0,5-1,0	71-90	0,15-0,7

Hickman® 1 luz	3,2	1,6	90	1,8
----------------	-----	-----	----	-----

Fuente: Particularidades de los accesos venosos en la nutrición parenteral domiciliaria.(9)

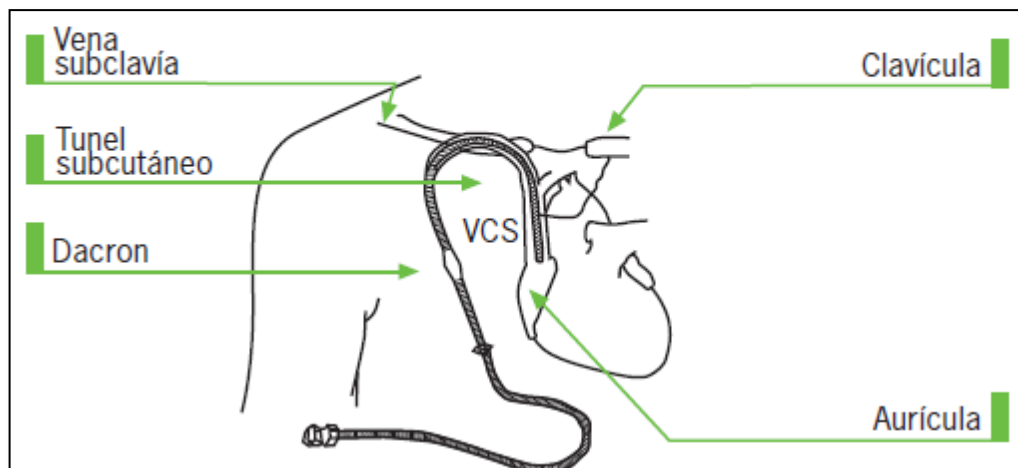


Figura 2. Sitio de inserción de catéter venoso central de vías tunelizadas. Fuente: Servicio de Salud del principado de Asturias. Catéteres venosos centrales. Guía para enfermería .(15)

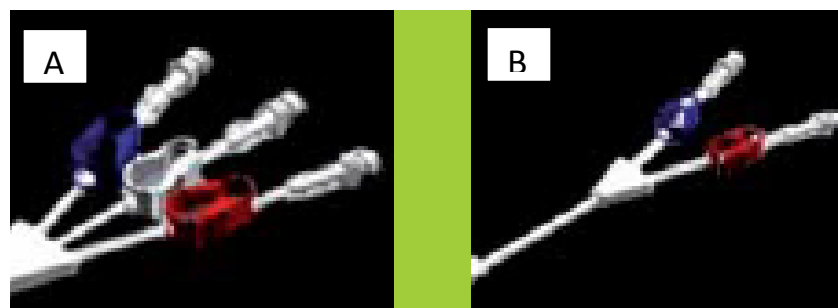


Figura 3. Catéter venoso central de tres (A) y dos vías (B) Fuente: Servicio de Salud del principado de Asturias. Catéteres venosos centrales. Guía para enfermería.(15)

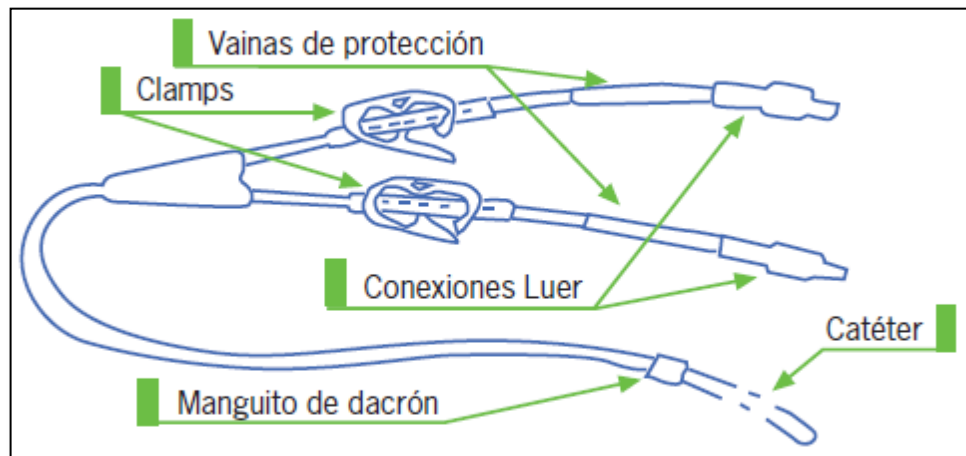


Figura 4. Descripción del catéter venoso central de dos vías. Fuente: Servicio de Salud del principado de Asturias. Catéteres venosos centrales. Guía para enfermería.(15)

Catéter implantable

Está constituido por el catéter propiamente dicho y un reservorio o puerto (Figura 5 y Figura 6), el cual se ubica dentro de los tejidos subcutáneos de la pared torácica, por medio de una técnica quirúrgica. Cuando se requiere, el reservorio se accede percutáneamente a través de una aguja no perforadora especializada (Gripper). Se puede acceder al depósito hasta 1.000 veces antes de que sea necesario reemplazarlo. Estos dispositivos tienen una tasa de infección más baja que los catéteres tunelizados, y permiten una mayor libertad para las actividades libres. Son más adecuados para terapias intermitentes tales como: infusiones de enzimas en trastornos metabólicos, infusiones de factor en hemofilia, requerimientos de antibióticos recurrentes para afecciones tales como fibrosis quística o tratamientos oncológicos.(17-19)



Figura 5. Catéter implantable. Fuente: Servicio de Salud del principado de Asturias. Catéteres venosos centrales. Guía para enfermería .(15)



Figura 6. Características de catéter implantable. Fuente: Servicio de Salud del principado de Asturias. Catéteres venosos centrales. Guía para enfermería.(15)

Definiciones

Se incluyen las definiciones presentadas en el “*Protocolo de vigilancia en salud*

pública de infecciones asociadas a dispositivos” del INS,(2) así como del documento campaña sobreviviendo a la sepsis (“Survival Sepsis Campaign”)(20), y la Guía para el diagnóstico y manejo de infecciones asociada a catéter intravascular (Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection)(8), con el fin de utilizar terminología unificada.

“Infección asociada a la atención de la salud: Es una infección adquirida en el medio hospitalario o de atención médica”.(2)

“Infección del catéter: Implica la colonización del catéter con el acompañamiento de las manifestaciones clínicas sugestivas de infección (eritema, calor, inflamación, o sensibilidad) en el sitio de inserción. En ausencia de cultivo positivo del segmento del catéter, la infección puede aún diagnosticarse ante la presencia de secreción purulenta en el sitio de inserción”.(8)

“Infección asociada a catéter central: Es el término específico para la infección de los catéteres venosos centrales, asociado o no con bacteriemia”.(2, 8)

“Infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter: Bacteriemia o fungemia en un paciente con CVC y al menos un hemocultivo positivo obtenido a partir de una vena periférica, manifestaciones clínicas de infección (fiebre,

escalofríos y/o hipotensión), y ninguna fuente aparente de infección distinta del catéter.guia” .(2, 8)

“Es necesaria la presencia de una de las condiciones siguientes: cultivo semicuantitativo positivo [≥ 15 unidades formadoras de colonias (UFC)] por segmento del catéter o cultivo cuantitativo positivo ($\geq 10^2$ UFC por segmento del catéter procesado) en el que el mismo organismo (especies y antibiograma) está aislado tanto del segmento de catéter y en una muestra de sangre periférica; cultivos simultáneos cuantitativos de sangre con un catéter: relación de sangre periférica $>3:1$ UFC/ml de sangre; y una diferencia en el tiempo para la positividad (crecimiento en un cultivo de sangre obtenida a través de catéter tiene que ser detectado por un sistema de cultivo de sangre automatizado al menos 2 horas antes de un cultivo de sangre periférica al mismo tiempo)”.(2, 8)

“SIRS: Describe una respuesta inflamatoria disregulada, independiente de su origen, en el que dos o más de los siguientes signos se encuentran presentes: temperatura corporal superior a 38°C o inferior a 35°C , frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o una PaCO_2 inferior a 32 mm Hg, y un recuento de glóbulos blancos mayor a $12.000/\text{mm}^3$ o menor de $4.000/\text{mm}^3$. Cuando la SIRS se produce en respuesta a un proceso infeccioso, se conoce como sepsis”.(20)

“Sepsis: Representa la respuesta sistémica a la infección (normalmente incluyendo diversas combinaciones de fiebre, taquicardia, taquipnea y leucocitosis), típicamente asociado con la presencia de toxinas bacterianas y/o mediadores inflamatorios endógenos en la circulación”.(20)

Tipos de gérmenes

Alrededor de 60% de las ITSAC en niños son causadas por bacterias gram positivas, distribución diferente a la de los adultos, siendo el principal germen aislado el *Staphylococcus coagulasa-negativo* (tabla 3).

Tabla 3. Patógenos aislados de pacientes pediátricos con ITSAC.

Patógeno	Porcentaje de aislamiento
<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i>	37,8
<i>Enterococcus spp.</i>	11,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,3
<i>Enterobacter spp</i>	6,2
<i>Candida albicans</i>	5,5

Fuente: Modificado de Richards MJ. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States.(21)

En Colombia, en el 2013 en servicios de pediatría a nivel nacional se reportaron 328 microorganismos asociados a ITSAC de los cuales el 51.2% corresponden a UCI y el 48.8% a UCI que comparten espacio físico con cuidado intermedio. Los agentes causales asociados a ITSAC más frecuentes fueron *Klebsiella*

pneumoniae (UCI: 20,2%; UCI/I: 20,6%), *Staphylococcus epidermidis* (UCI: 7.7%; UCI/I: 8.8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (UCI: 7%; UCI/I: 6.3%); del total de casos notificados el 4.7% fueron asociados a más de un agente causal (polimicrobiano) (figura 7).(3)

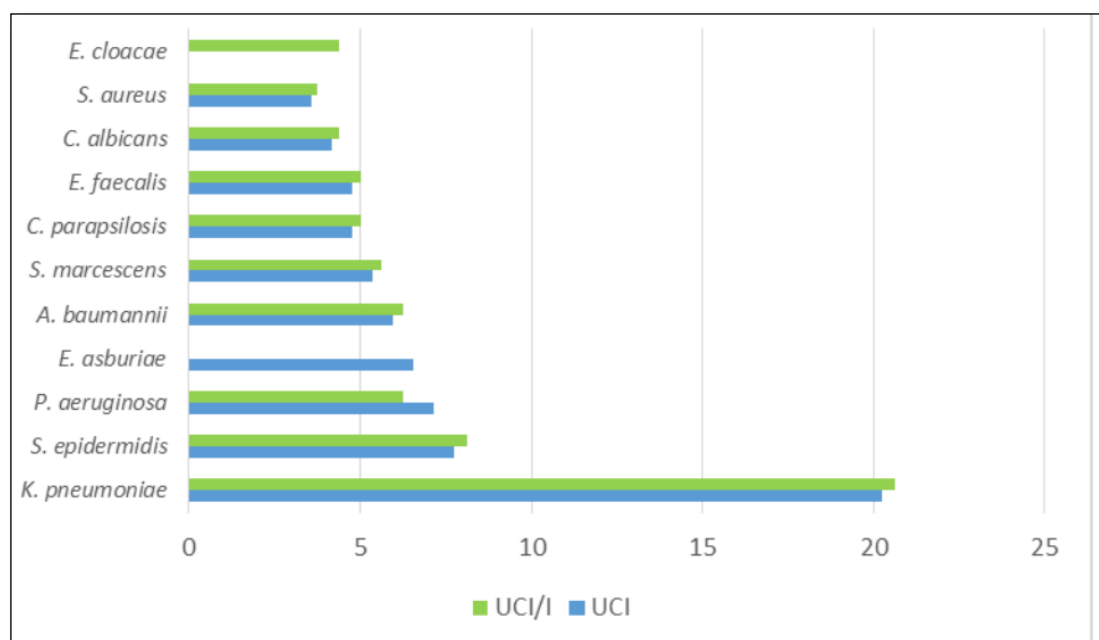


Figura 7. Agentes causales asociados a ITSAC en servicio de cuidado intensivo de pediatría. Fuente: Instituto Nacional de Salud. 2013.

Tratamiento de la ITSAC

El tratamiento de las ITSAC consiste en la administración de antibiótico sistémico empírico ante la sospecha de la infección, y la elección de la terapia ha de tener en cuenta la gravedad de la condición del paciente, los factores de riesgo de

infección grave, y los patógenos probables. La terapia guiada debe iniciarse tan pronto como los resultados microbiológicos estén disponibles.(22)

Las ITSAC sin complicaciones suelen responder al tratamiento empírico o dirigido dentro de las primeras 72 horas; al menos dos cultivos de sangre estériles deben confirmar el éxito terapéutico por medio microbiológico. En caso de una pronta respuesta a la terapia inicial y sin complicaciones, la mayoría de los pacientes deben recibir 10-14 días de terapia antimicrobiana y debe continuarse durante largos periodos en el caso de las infecciones por hongos o evidencia de endocarditis o trombosis séptica (duración 4-6 semanas), y 6-8 semanas de tratamiento deben ser considerados para el tratamiento de la osteomielitis.(22)

No existe consenso claro sobre cuando realizar la sustitución del catéter. Algunos consideran que el tratamiento de elección es la terapia antimicrobiana sistémica y el retiro del dispositivo,(23) pero en los últimos años, las guías IDSA recomiendan en los adultos el tratamiento antibiótico sistémico y el retiro del catéter en caso de una infección complicada (definidas como infecciones del túnel o del reservorio, sepsis grave o shock séptico, endocarditis, tromboflebitis séptica, osteomielitis, u otro tipo de siembra hematógena).(8)

Para los niños se aplican estas mismas recomendaciones, con una salvedad adicional, que los beneficios de retiro del catéter deben sopesarse frente a la

dificultad de obtener acceso venoso alternativo. Dado que el acceso vascular en los niños es difícil de lograr, a menudo es necesario tratar el salvamento del catéter. Siempre que la situación clínica del niño permite salvamento, el tratamiento consiste en LT y antimicrobiano sistémico simultáneo.(8)

La mayoría de las infecciones están asociadas con la colonización intraluminal y, por lo tanto, la administración de altas concentraciones de solución antimicrobiana, en la luz del catéter durante un período prolongado de tiempo puede esterilizar el dispositivo. La LT con antibioticoterapia ha demostrado mayor eficacia en el control de bacteremia asociada a catéter cuando se utiliza en el comienzo de la infección, disminuyendo la necesidad de cambio del mismo.(6)

Características de la Terapia de Bloqueo (LT)

De acuerdo con Girand(24) la solución de LT debe contar con las siguientes características generales *“ser químicamente estable, activa contra microorganismos formadores de biopelículas, tener una adecuada penetración a esta, bajo riesgo de eventos adversos y de toxicidad, bajo potencial de inducir resistencia, y que hayan sido estudiados para el tratamiento de ITSAC en situaciones clínicas similares”*.

La solución de antimicrobiana se debe administrar a una concentración de al menos 1000 veces mayor que la concentración inhibitoria mínima (frecuencia 1 a 5 mg/ml) con un volumen que llene todo el lumen del CVC. En la actualidad, no existen recomendaciones basadas en la evidencia relacionada con la concentración óptima y el tiempo de permanencia intraluminal del antibiótico. Existen varias modalidades de tratamiento, donde se instila la solución por 12 horas en la lumen (y reservorio en caso de catéter implantable) durante 10 a 15 días.(25)

A continuación se hace una descripción de diferentes métodos de tratamiento de LT (antibióticos, etanol, taurolidina y uroquinasa).

Antibiótico

La LT con antibiótico consiste en altas concentraciones de antibiótico combinado con anticoagulante instilado en el lumen del catéter. Se utiliza a de manera profiláctica para prevenir la colonización luminal y también como opción en el manejo de ITSAC como complemento a los antibióticos sistémicos, mostrando beneficio los pacientes en hemodiálisis, quimioterapia y nutrición parenteral.(26)

Revisiones sistemáticas han demostrado superioridad de la LT con antibiótico sobre los antibióticos sistémicos solo en la curación de ITSAC en pacientes

adultos (OR, 2.08; 95% CI, 1.25 to 3.45; $P < 0.01$).⁽²⁷⁾ Para mayor efectividad del tratamiento de las ITSAC, se han observado mejores resultados cuando se utiliza dentro de las primeras 48-72.^(6, 28)

En dos ensayos clínicos controlados, las tasas de éxito del tratamiento aumentaron del 58% al 75% cuando se implementó la terapia con bloqueo antibiótico.⁽²⁹⁾ Sin embargo, estas tasas de éxito son muy variables como resultado del organismo infeccioso y la amplia gama de antibióticos estudiados.

De acuerdo a lo presentado en las guías de manejo de infecciones de catéter intravascular IDSA⁽⁸⁾, tradicionalmente, los antimicrobianos con mayor evidencia disponible son la ampicilina, vancomicina, ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina y anfotericina B. La vancomicina se utiliza comúnmente para el tratamiento de infecciones grampositivas, incluyendo *Staphylococcus aureus*, y es el agente preferido para *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. Otros agentes, como cefazolina, ampicilina, daptomicina y linezolid, se han utilizado para tratar infecciones grampositivas. La cefazolina, se recomienda actualmente como fármaco de elección en *Staphylococcus aureus* sensible a la metilicina, con concentraciones de 5 mg/ml con o sin heparina. Se sugiere ampicilina para especies de *Enterococcus spp* susceptibles. En el caso de cepas resistentes de *Enterococcus spp* tanto a la ampicilina como a la vancomicina, se han utilizado daptomicina y linezolid. Para infecciones gram-negativas, los aminoglucósidos,

como la amikacina y la gentamicina son opciones disponibles, así como otros fármacos antibióticos, como la ceftazidima y la ciprofloxacina.

Taurolidina

La taurolidina, es un agente microbicida, con un amplio espectro de actividad contra bacterias y hongos; la actividad microbicida sugerida implica una interacción química con la pared celular microbiana que da como resultado una lesión irreparable.(30) Ha demostrado reducir el riesgo de ITSAC en varios grupos de pacientes con CVC, un metaanálisis en adultos encontró menor incidencia de ITSAC en comparación con LT con heparina (RR: 0,34 IC95%: 0,21-0,55), pero se evidencian alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos, así como heterogeneidad importante.(31) Por otro lado Olthof y col(32) presentan evidencia adicional de que la taurolidina puede ser más efectiva en la prevención de complicaciones relacionadas con el catéter en pacientes con nutrición parenteral, en pacientes con LT con heparina (periodo de 2000 a 2008) y comparado con taurolidina (período de 2008 a 2011). El estudio incluyó 212 pacientes, 745 catéteres venosos centrales y más de 200.000 días de catéter, con tasas de incidencia de ITSAC de 1,1 por año para la heparina y 0,2 por año para la LT con taurolidina. Las tasas de incidencia de oclusión fueron 0,2 por año para la heparina y 0,1 por año para LT con taurolidina. Las relaciones de incidencia ajustadas de heparina en comparación con taurolidina fueron de 5,9 (IC 95%, 3,9-8,7) para las infecciones del torrente sanguíneo y 1,9 (IC 95%, 1,1-3,1) para las oclusiones.

Uroquinasa

La uroquinasa es una enzima trombolítica que convierte el plasminógeno en plasmina activada, la cual lisa la fibrina y causa la disolución del coágulo. En un estudio no controlado de 16 pacientes adultos, se demostró que la uroquinasa aumentaba el rescate del catéter del 50% al 93%.(33) En el estudio prospectivo aleatorizado doble ciego realizado por Quaglia y col,(34) se evaluó el impacto del tratamiento con uroquinasa (2.500 U/cm³/lumen del catéter) o un volumen similar de placebo cada 12 horas para un total de cuatro dosis. Dieciocho participantes recibieron el placebo y 23 recibieron terapia con uroquinasa, con un resultado en el grupo placebo, de 6/18 (33,3%) catéteres retirados, mientras en el grupo uroquinasa, 8/23 (34,7%) catéteres retirados; los autores consideran que estos hallazgos pueden deberse al bajo poder estadístico y a la demora en la utilización de LT, ya que para su inicio se debía esperar el resultado de cultivo.

El ensayo clínico de Atkinson y col(35) que incluyó 63 pacientes oncológicos con ITSAC aleatorizados a tratamiento con antibiótico y uroquinasa (N=33), y a antibióticos sistémicos solo (N=30). Se administraron dos bolos de 5.000 U de uroquinasa por 1 hora y se repitieron cada 12 horas en el lumen del catéter. El fracaso de tratamiento definido como retiro del catéter se produjo en 9/33 (27,7%) en el grupo experimental y 9/30 (30%) en la población de control (p = 0,32)

Simon y col plantea un régimen de dosificación pediátrica de acuerdo al peso entre: 3-10 kg de peso corporal, es de 2.500 U; >10-25 kg de peso corporal, 5.000 U; y > 25 kg de peso corporal, 10.000 U, basado en revisión de la literatura.(36)

Etanol

La LT con etanol consiste en instilar en la luz del catéter 2 a 3 ml de una solución de etanol durante un periodo de 20 a 24 horas. A continuación, la solución se purga a través para evitar la coagulación dentro del catéter. Cada puerto se bloquea alternativamente durante 3 días, permitiendo la utilización del puerto no bloqueado. Dannenberg y col,(37) evaluaron este esquema en 28 niños y adolescentes de 2 a 18 años con diferentes tipos de patología oncológica. El 67% de los pacientes tratados con bloqueo de etanol no presentaron ninguna recaída infecciosa en las 4 semanas de tratamiento o durante la aplasia posterior, en comparación con 47% tratados con antibióticos sistémicos solos. No se observaron efectos secundarios clínicos graves con el etanol. Los síntomas leves que ocurrieron fueron cansancio, dolores de cabeza, mareos, náuseas y aturdimiento.

Hu y col(38) mediante un modelo de decisión de Markov simularon el salvamento de catéter usando tres estrategias, antibiótico sistémico, antibiótico sistémico más ácido clorhídrico (HCl) y antibióticos más etanol. Con la estrategia de solo

antibióticos, el 73% de los pacientes requeriría reemplazo de la línea dentro de 100 días, en comparación con el 31% y 19% de los pacientes tratados con HCl y bloqueo de etanol, respectivamente.

Complicaciones

Una revisión sistemática evaluó los eventos adversos descritos en los pacientes con uso de LT con etanol.(39) Estudios in vitro de las propiedades mecánicas de los catéteres después de la LT con etanol han revelado cambios predominantemente en catéteres de poliuretano y en menor medida de silicona. Una elución de polímeros de poliuretano se ha observado en las concentraciones de etanol utilizados en la LT de etanol, así como a la precipitación de proteínas de plasma. Se ha descrito la oclusión del catéter e incremento en el riesgo de trombosis; anormalidades en la integridad del catéter, incluyendo un caso donde se presentó embolización; anomalías en las pruebas de función hepática, elevación de transaminasas. Sin embargo, un estudio prospectivo, no encontró ninguna diferencia en el incremento en el nivel de transaminasas por encima del rango normal en comparación con no usarlo.

Posibles efectos adversos de la LT con antibiótico incluyen sobreinfección por hongos, toxicidad sistémica de antibióticos o anticoagulantes, y la aparición de resistencia a los antibióticos con el fracaso en la terapia. Se ha reportado

candidemia secundaria en pacientes que reciben LT con antibióticos de amplio espectro sistémicos o inmunosupresores concomitantes.(40) Sin embargo la evidencia no es suficiente para apoyar estas hipótesis.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar la efectividad de la Terapia de Bloqueo (“Lock Therapy”) en la prevención y el tratamiento de la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter en los pacientes pediátricos entre 1 mes y 18 años de edad.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar los estudios incluidos en la revisión en calidad utilizando plantillas estándar SIGN.
- Evaluar la frecuencia de infecciones del torrente sanguíneo en los pacientes con Terapia de Bloqueo y los del grupo control que usan otro tipo de terapia.
- Evaluar la efectividad de la Terapia de Bloqueo en la prevención de las infecciones del torrente sanguíneo de acuerdo a la literatura disponible.
- Evaluar la efectividad de la Terapia de Bloqueo en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo de acuerdo a la literatura disponible
- Describir la frecuencia y establecer el riesgo de eventos adversos en los pacientes con Terapia de Bloqueo.

6. Hipótesis

H0: el riesgo de presentar infecciones del torrente sanguíneo, retiro de catéter por falla en el tratamiento y riesgo de reinfección es igual en los pacientes pediátricos manejados con Terapia de Bloqueo que en aquellos con otro tipo de tratamiento.

Hi: el riesgo de presentar infecciones del torrente sanguíneo, retiro de catéter por falla en el tratamiento y riesgo de reinfección es diferente en los pacientes pediátricos manejados con Terapia de Bloqueo que en aquellos con otro tipo de tratamiento.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio tipo revisión sistemática de la literatura con análisis cualitativo y cuantitativo con posible metaanálisis.

7.2 Métodos De Búsqueda

Primero se realizó una búsqueda a través de las siguientes bases de datos: Medline, Embase, The Cochrane Library, Ovid y Lilacs. También se realizó una búsqueda manual a través de las referencias de los estudios seleccionados siguiendo la estrategia de bola de nieve.

A continuación se presentan las combinaciones de términos con operadores booleanos en cada una de las bases de datos:

Tabla 4. Términos de búsqueda en Medline

Id	Término de búsqueda	Resultados
1	Children	2098280
2	"Child"[Mesh]	1658535
3	"Adolescent"[Mesh]	1722474
4	"Infant"[Mesh]	1003589
5	((("Infant"[Mesh]) OR children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]	3353258
6	Lock therapy	2944
7	"Lock therapy"	188

Id	Término de búsqueda	Resultados
8	Lock treatment	3295
9	((Lock treatment) OR lock therapy) OR "lock therapy"	3295
10	"Catheterization, Central Venous"[Majr] Schema: syn	10166
11	Catheter Schema: nomesh	131675
12	Catheterisation	200304
13	Central venous access device	2713
14	Implantable Catheters	19947
15	"Catheters, Indwelling"[Majr]	9443
16	(((((Catheters, Indwelling"[Majr]) OR Implantable Catheters) OR catheterisation) OR # catheter Schema: nomesh) OR # "Catheterization, Central Venous"[Majr] Schema: syn	291974
17	"Infection"[Mesh]	685741
18	infection	1403668
19	"Sepsis"[Mesh]	102079
20	Bacteremia	37994
21	"Bacteremia"[Mesh]	24047
22	Bloodstream infection	15778
23	Line infection	61812
24	(((((infection) OR "Sepsis"[Mesh]) OR bacteremia) OR "Bacteremia"[Mesh]) OR "Infection"[Mesh]) OR bloodstream infection) OR line infection	1412242
25	(((((("Catheters, Indwelling"[Majr]) OR Implantable Catheters) OR catheterisation) OR catheter Schema: nomesh) OR "Catheterization, Central Venous"[Majr] Schema: syn)) AND (((lock treatment) OR lock therapy) OR "lock therapy")) AND (((("Infant"[Mesh]) OR children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh])	324
26	((((((infection) OR "Sepsis"[Mesh]) OR bacteremia) OR "Bacteremia"[Mesh]) OR "Infection"[Mesh]) OR bloodstream infection) OR line infection)) AND (((((((("Catheters, Indwelling"[Majr]) OR Implantable Catheters) OR catheterisation) OR # Catheter Schema: nomesh) OR # "Catheterization, Central Venous"[Majr] Schema: syn)) AND (((lock treatment) OR lock therapy) OR "lock therapy")) AND (((("Infant"[Mesh]) OR children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh]))	123

Tabla 5. Términos de búsqueda Embase

Id	Término	Resultados
1	'child'/exp OR 'child'	2679868
2	'infant'	709067
3	'adolescent'	1428030

Id	Término	Resultados
4	'lock therapy'	256
5	'lock treatment'	25
6	lock AND therapy	2838
7	'catheterisation'	7618
8	'central venous access device'	296
9	implantable AND catheters	987
10	'catheter'	231996
11	'infection'	1999134
12	'sepsis'	163648
13	'bacteremia'	42337
14	'bloodstream infection'	9932
15	line AND infection	77146
16	'child'/exp OR 'child' OR 'infant' OR 'adolescent'	3379538
17	'lock therapy' OR 'lock treatment' OR (lock AND therapy)	2846
18	'catheterisation' OR 'central venous access device' OR (implantable AND catheters) OR 'catheter'	237831
19	'infection' OR 'sepsis' OR 'bacteremia' OR 'bloodstream infection' OR (line AND infection)	2105709
20	'catheterisation' OR 'central venous access device' OR (implantable AND catheters) OR 'catheter' AND ('infection' OR 'sepsis' OR 'bacteremia' OR 'bloodstream infection' OR (line AND infection))	43285
21	'lock therapy' OR 'lock treatment' OR (lock AND therapy) AND ('catheterisation' OR 'central venous access device' OR (implantable AND catheters) OR 'catheter') AND ('infection' OR 'sepsis' OR 'bacteremia' OR 'bloodstream infection' OR (line AND infection))	561
22	'child'/exp OR 'child' OR 'infant' OR 'adolescent' AND ('lock therapy' OR 'lock treatment' OR (lock AND therapy)) AND ('catheterisation' OR 'central venous access device' OR (implantable AND catheters) OR 'catheter') AND ('infection' OR 'sepsis' OR 'bacteremia' OR 'bloodstream infection' OR (line AND infection))	128

Tabla 6. Términos de búsqueda The Cochrane Library

Id	Término de búsqueda	Resultados
1	child	89766
2	Adolescent	105226
4	Infant	38530
5	Lock therapy	450
6	"Lock therapy"	23
7	Lock treatment	459
8	Catheterisation	801
9	Central venous access device	316
10	Implantable Catheters	98
11	"Catheters, Indwelling"	1086
12	infection	53170
13	Sepsis	6990
14	Bacteremia	1568
15	"Bloodstream infection"	383
16	Line infection	3494
17	#1 or #2 or #3	170252
18	#4 or #5 or #6	571
19	#7 or #8 or #9 or #10	2104
20	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	57534
21	#18 and #17	58
22	#20 and #19	48
23	#21 and #16	26

Tabla 7. Términos de búsqueda en Ovid

Id	Término de búsqueda	Resultado
1	Children	139636
2	Child	25217
3	Adolescent	17817
4	Infant	19632
5	Lock therapy	1136
6	"Lock therapy"	1136
7	Lock treatment	1795
8	Catheterisation	2451
9	Central venous access device	504
10	Implantable Catheters	65
11	"Catheters, Indwelling"	5761
12	infection	33492
13	Sepsis	13098

Id	Término de búsqueda	Resultado
14	Bacteremia	6111
15	Bloodstream infection	3570
16	Line infection	7454
17	1 or 2 or 3 or 4	197158
18	5 or 6 or 7	2325
19	8 or 9 or 10 or 11	8575
20	12 or 13 or 14 or 15 or 16	59549
21	18 and 19	66
22	21 and 20	24
23	22 and 17	5

Tabla 8. Términos de búsqueda Lilacs

Id	Término de búsqueda	Resultados
1	lactante	1.030.153
2	preescolar	859.124
3	Niño	2.100.789
4	Adolescente	1.834.156
5	Terapia de bloqueo	23.346
7	Lock terapia	860
8	"Lock terapia"	2
9	"terapia de bloqueo"	6
10	Catéteres	25.375)
11	"Cateter central"	0
12	Infección	215.511
13	Bacteriemia	21.331
14	Sepsis	94.983
15	(lactante or preescolar or Niño or Adolescente)	3.200.642
16	((Terapia de bloqueo) OR (Lock terapia) OR ("Lock terapia") OR ("terapia de bloqueo"))	24.199
17	(Infección) or (Bacteriemia) or (Sepsis)	315.663
18	((Terapia de bloqueo) OR (Lock terapia) OR ("Lock terapia") OR ("terapia de bloqueo")) and Catéteres	485
19	((((Terapia de bloqueo) OR (Lock terapia) OR ("Lock terapia") OR ("terapia de bloqueo")) and Catéteres) and ((Infección) or (Bacteriemia) or (Sepsis)))	153
20	(((((Terapia de bloqueo) OR (Lock terapia) OR ("Lock terapia") OR ("terapia de bloqueo")) and Catéteres) and ((Infección) or (Bacteriemia) or (Sepsis))) and (lactante or preescolar or Niño or Adolescente))	43

7.3 Tipo de estudios incluidos

Se incluyeron para la revisión revisiones sistemáticas de la literatura y estudios de cohortes.

7.3 Población

7.3.1 Criterios de inclusión

- Se incluyeron los estudios donde se evaluaba la terapia de bloqueo con un grupo comparador de tratamiento, placebo o ningún tratamiento.
- Definición clara de infección de torrente sanguíneo asociada a catéter.
- Que incluyeran población pediátrica (edad 1 mes a 18 años) o población adulta y que pudiera realizarse la extracción de datos de población pediátrica.
- No se tuvo restricción en el periodo de tiempo.

7.3.2 Criterios de exclusión

- Artículos en idioma diferente al español o inglés.

7.4 Tipos de desenlaces

7.4.1 Desenlace primario

- Número de ITSAC presentadas.
- Número de catéteres retirados.
- Número de catéteres reinfectados.
- Mortalidad.
- Sepsis.

7.4.2 Desenlaces secundarios

- Tipos de catéter utilizado.
- Número de días hasta cultivo negativo.
- Tiempo a la recurrencia.
- Sexo.
- Morbilidad.
- Indicación de uso de catéter.

8. Análisis de la información

8.1 Identificación de los estudios

Se utilizaron las recomendaciones del Manual de la Colaboración Cochrane y de las guías para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Los resultados totales de las búsquedas fueron evaluados de manera independiente por dos examinadores, los cuales en una primera instancia revisaron el total de los títulos y resúmenes; luego si cumplían con los criterios de inclusión, se llevó a la lectura completa de la referencia y se determinó si se incluían en la revisión. En caso de discrepancia, se resolvieron las dudas por medio de consenso. Los estudios excluidos se presentan en el Anexo I

8.2 Nivel de evidencia

El nivel de evidencia y grado de recomendación fue presentado utilizando las recomendaciones del *Center of Evidence Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence Working Group*(Anexo II).(41).

8.3 Evaluación de calidad de los estudios

La calidad de los estudios fue evaluada utilizando el instrumento de chequeo metodológico para estudios de revisión sistemática y metaanálisis, y el

instrumento de chequeo metodológico para estudios de cohorte del grupo SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)(42), el cual se presenta en el Anexo III.

8.4 Control del sesgo de publicación

No se realizó control de sesgo de publicación ya que los estudios incluidos en el metaanálisis fueron menos de diez, esto de acuerdo a lo presentado en el Manual Cochrane de recomendación según Borenstein y col.(43)

8.5 Evaluación y análisis del efecto del tratamiento

Se evaluó la heterogeneidad clínica, metodológica y estadísticas de los estudios incluidos, y debido a las diferencias intra e interestudios, se consideró una heterogeneidad clínica y metodológica importante. Así mismo se evaluó la heterogeneidad estadísticas por medio de I^2 , donde se consideró como baja heterogeneidad valores $<50\%$

Se realizó un análisis de sensibilidad entre los estudios de acuerdo al tipo de LT utilizada. Para la evaluación del desenlace prevención de ITSAC, se hizo una evaluación donde se incluyeron aquellos estudios que solo utilizaron Taurolidina

como LT. Para la evaluación de desenlace retiro de catéter y reinfección se hizo un análisis donde se incluyeron los estudios que utilizaron etanol.

Para los resultados dicotómicos, se expresó la estimación del efecto como riesgo relativo (RR) utilizando el modelo Mantel-Haenszel de efectos aleatorios, debido a la importante heterogeneidad clínica encontrada, a pesar de presentarse en algunos análisis heterogeneidad estadística baja. Cada resultado se presentó con su intervalo de confianza (IC) del 95% correspondiente.

Los eventos adversos informados en los estudios de cohortes se resumieron descriptivamente y el uso de las medidas de efecto como se informó en los estudios individuales.

9. Consideraciones éticas

Esta investigación cumple con los requisitos de ética de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Como se trata de una investigación que utiliza fuentes de información secundaria, y que no tiene intervención sobre pacientes, se considera como un estudio ***Sin Riesgo***. Cuenta con el aval metodológico de la Universidad El Bosque.

10. Cronograma

Tabla 9. Cronograma investigación

	Meses			
	1	2	3	4
Formulación de la pregunta de investigación	X			
Revisión de la literatura	X	X	X	X
Estructura y presentación del anteproyecto		X		
Aprobación del anteproyecto		X		
Búsqueda sistemática de la literatura		X		
Extracción y tabulación de los datos		X	X	
Análisis e interpretación de datos			X	X
Redacción documento final				X
Corrección del documento final				X

11. Recursos y presupuestos.

Tabla 10. Presupuesto general

RUBROS	Total
Personal	3.840.000
Equipos	3.050.000
Software	2.000.000
Materiales y referencias bibliográficas	1.806.000
TOTAL	\$ 10.750.000

Tabla 11. Gastos personales

Investigadores	DEDICACION HORAS SEMANA	RECURSOS		TOTAL
		UB	Propio	
Dr. José Antonio de la Hoz	6	NA	20.000	1.920.000
Dra. Diana Alejandra León	6	NA	20.000	1.920.000
Total				3.840.000

Tabla 12. Equipos propios

EQUIPO	VALOR
Computador portátil	1.350.000
Computador portátil	1.350.000
Impresora	350.000
Total	3.050.000

Tabla 13 Materiales, suministros y bibliografía

Materiales*		Fuente		Total
		UB	Propio	

	Se requiere de búsqueda de artículos en revistas indexadas		1.800.000	1.800.000
Artículos de revisión		NA		
Resma papel		NA	10.000 pesos cada uno	20.000
Cartuchos de impresora		NA	2 color negro 20.000 pesos cada uno	40.000
Total				60.000

12. Resultados

La búsqueda electrónica inicial arrojó 325 referencias. Se excluyeron 292 artículos por carecer de relevancia en el título y en el resumen (figura 8). Se seleccionaron 33 artículos para revisión completa y se excluyeron 15 artículos por estar repetidos; se revisó el documento completo de 18 referencias. Luego de aplicar los criterios de selección se excluyeron 5 artículos, y se incluyeron en la revisión 13 artículos, 9 estudios de cohorte y 4 revisiones sistemáticas con metaanálisis, de las cuales 3 fueron revisiones Cochrane.

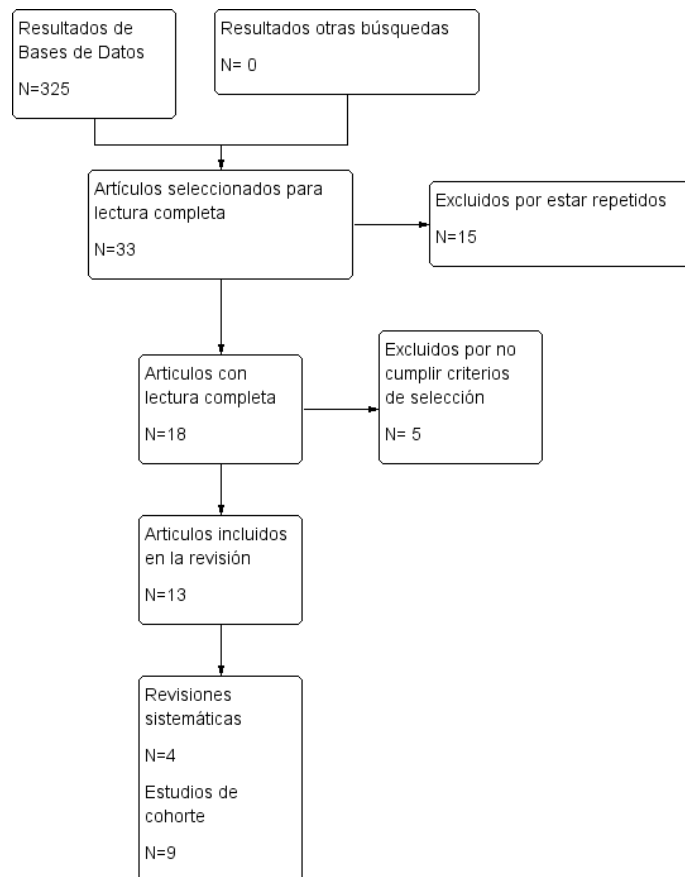


Figura 8. Flujograma de búsqueda de literatura (PRISMA).

12.1 Características de los estudios

Las características principales de los estudios incluidos y el nivel de evidencia de cada artículo se muestran en la tabla 14. Los estudios incluidos se publicaron entre los años 2003 a 2016, cinco fueron conducidos en Estados Unidos, dos en Alemania y uno en Turquía; cinco no tienen registro de locación.

Tabla 14. Características generales de los estudios incluidos

Id (ref)	Año	Título	Autores	País	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Recomendación
2(44)	2013	<i>Antibiotic and other lock treatments for tunnelled central venous catheter-related infections in children with cancer</i>	Schoot R.A., van Dalen E.C., van Ommen C.H., van de Wetering M.D.	NR	Revisión sistemática de la literatura	1c	C
5(45)	2014	<i>Complications of total implantable access ports and efficacy of Taurolidine-citrate lock solution against catheter-related infections</i>	Emine Ince, Pelin Oğuzkurt, Abdulkirim Temiz, Semire Serin Ezer, Hasan Özkan Gezer, Nalan Yazici1, Akgün Hiçsönmez	Turquía	Cohorte retrospectiva	4	C
6(46)	2016	<i>Effects of Ethanol Lock Therapy on Central Line Infections and Mechanical Problems in Children With Intestinal Failure.</i>	Jasmeet S. Mokha, MD, MPH1; Zev H. Davidovics, MD1; Kate Samela, MS, RD1; and Karan Emerick MD, MSCI1	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	2b	C
7(47)	2015	<i>Ethanol Lock Efficacy and Associated Complications in Children With Intestinal Failure</i>	Mezoff E.A., Fei L., Troutt M., Klotz K., Kocoshis S.A., Cole C.R.	Estados Unidos	Cohorte retrospectiva	4	C
9(37)	2003	<i>Ethanol-Lock Technique in the Treatment of Bloodstream Infections in pediatric Oncology Patients With Broviac Catheter</i>	Claudia Dannenberg, Uta Bierbach, Antje Rothe, Jörg Beer, Dieter Körholz	Alemania	Cohorte retrospectiva	4	C

10(13)	2010	<i>Interventions other than anticoagulants and systemic antibiotics for prevention of central venous catheter-related infections in children with cancer</i>	Ramandeep S Arora, Rebecca Roberts, Tim OB Eden, Barry Pizer	NR	Revisión sistemática	1a	B
11(48)	2003	<i>Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer.</i>	Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, Umphrey J, Roberts WM, Sherertz R, Hachem R, Raad I.	Estados Unidos	Cohorte	4	C
12(49)	2014	<i>No Evidence of Benefit from Antibiotic Lock Therapy in Pediatric Oncology Patients With Central Line-Related Bloodstream Infection: Results of a Retrospective Matched Cohort Study and Review of the Literature</i>	Joshua Wolf, Kim J. Allison, Li Tang, Yilun Sun Randall T. Hayden, Patricia M. Flynn	Estados Unidos	Cohorte	2b	B
13(12)	2013	<i>Prophylactic antibiotics for preventing Gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients</i>	Marianne D van de Wetering, Job BM van Woensel, Theresa A Lawrie	NR	Revisión sistemática	1a	B
14(50)	2008	<i>Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients</i>	Arne Simon, Roland A Ammann, Gertrud Wiszniewsky, Udo Bode, Gudrun Fleischhack and Mette M Besuden	Alemania	Cohorte	4	C
15(51)	2014	<i>The Impact of Ethanol Lock Therapy on Length of Stay and Catheter Salvage in Pediatric Catheter-Associated Bloodstream Infection</i>	Manu Chaudhary, Muhammad Fawad Bilal, Wei Du, Roland Chu, Madhvi Rajpurkar, and Eric J. McGrath	Estados Unidos	Cohorte	4	C
16(52)	2016	<i>The impact of taurolidine-citrate locks implementation in a large pediatric cohort on home parenteral nutrition</i>	Cecile Lambe, Catherine Poisson, Cecile Talbotec, Olivier Goulet	NR	Cohorte	4	D
18(53)	2006	<i>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</i>	Nasia Safdar and Dennis G. Maki	NR	Revisión sistemática	1c	C

NR= no reportado

12.2 Definiciones de infección

A continuación se presentan las definiciones utilizadas por los investigadores de casos de ITSAC. Mokka y col(46) definieron ITSAC como *“cultivo positivo del CVC en pacientes que presentan signos clínicos de bacteriemia o sepsis”*. La definición de infección en el estudio de Ince y col(45) se realizó de la siguiente manera: *“dos aislamientos en hemocultivo positivo de catéter y/o sangre periférica en caso de fiebre y ninguna evidencia de otros focos infección”*. Dannenberg y col(37) definieron bacteriemia ante un *“hemocultivo positivo y fiebre, o un incremento de laboratorios sugestivos de infección”*, mientras que la sepsis se definió como un *“hemocultivo positivo y al menos cinco de los siguientes ocho síntomas: fiebre/hipotermia, escalofríos, taquicardia/bradicardia, taquipnea, hipotonía, tiempo de relleno capilar prolongado, oliguria o estado mental alterado”*.

Chatzinikolaou y col(48) definieron una ITSAC probable si se cumplían todas las condiciones siguientes: *“(1) aislamiento de un organismo usualmente asociado con ITSAC (Staphylococcus coagulasa negativo, Staphylococcus aureus, Candida albicans o Candida parapsilosis) de hemocultivo en vena periférica; (2) manifestaciones clínicas de infección (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o escalofríos); y (3) ninguna fuente aparente para la ITS distinta del catéter”*. Una ITSAC confirmada fue considerada si se *“cumplían todos los 3 criterios anteriores, y se aisló el mismo*

microorganismo de la punta de un catéter extraído (≥ 15 UFC), o un recuento de colonias > 10 de un cultivo cuantitativo de sangre tomado por el puerto comparado con un cultivo de sangre periférica recolectada simultáneamente”.

La definición utilizada por Wolf y col(49) consistió en el “aislamiento de un patógeno reconocido (distinto de un contaminante de la piel común) en hemocultivo; de un contaminante de piel común de al menos dos cultivos de sangre separados; o de un contaminante común de la piel de un único hemocultivo para el cual el clínico tratante eligió tratar con al menos 10 días de terapia antibiótica apropiada o eliminación de CVC”. Chaudhary y col(51) definieron ITSAC como cualquier “hemocultivo positivo en un paciente con un catéter para el cual el tratamiento fue iniciado por el clínico tratante”. Mezzof(47) y Simon y col(50) no describen de una manera clara como se consideró la presencia de ITSAC.

12.3 Desenlace prevención de ITSAC

Seis estudios de cohorte(45-48, 50, 52) y tres metanálisis(12, 13, 53) evaluaron la efectividad de la LT en la prevención de ITSAC. De los estudios de cohorte tres utilizaron como intervención(45, 50, 52) la LT con citrato de Taurolidina, un estudio utilizó Etanol al 70%(47), un estudio Etanol al 70%+heparina(46) y un estudio Minociclina-EDTA (48) Los estudios incluyeron pacientes con diferentes tipos de

cáncer y con necesidad de nutrición parenteral debido a falla intestinal. Se utilizaron diferentes tipos de dispositivos vasculares y dos estudios no reportaron el tipo de catéter utilizado.(46, 52) El rango de participantes por estudio estuvo entre 30 y 179 (tabla 15).

Tabla 15. Características generales de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la LT en la prevención de ITSAC

ID (ref)	Autor	Patología de pacientes	Tipo de catéter utilizado	Tipo de LT	Tipo de control
5(45)	Ince y col	Cáncer: Tumores sólidos, linfoma, enfermedades hematológicas; Síndrome nefrótico; Enfermedad de Hirschsprung	DVI monolumen	Taurolidina-citrato	Heparina
6(46)	Mokha y col	Falla intestinal con necesidad de nutrición parenteral	NR	Etanol 70% + heparina	Heparina
8(47)	Mezoff y col	Falla intestinal con necesidad de nutrición parenteral	Catéter tunelizado, PICC, DVI	Etanol 70%	No terapia
11(48)	Chatzinikolaoy col	Cáncer Enfermedades hematológicas; Tumores sólidos	DVI	M-EDTA	Heparina
14(50)	Simon y col	Cáncer	Catéter tunelizado double-lumen (Broviac® Hickman®)	Taurolidina-citrato	Heparina
16(52)	Lambe, y col	Falla intestinal con necesidad de nutrición parenteral	NR	Taurolidina-citrato	NR

DVI: Dispositivo vascular implantable; M-EDTA: Minocycline-ethylenediaminetetraacetate; NR=No reportado; PICC=61 catéteres centrales de inserción periférica.

Las características en cuanto al sexo, seguimiento, número de infecciones y retiro de catéter se presentan en la tabla 16. La incidencia de infecciones fue variable entre los estudios, con un rango en la tasa de incidencia en los intervenidos entre 0,25 a 4,59 por 1.000 días catéter, y en el grupo control entre 2,23 a 10,39 por 1.000 días catéter. Ince y col(45) no presentaron la incidencia de infecciones como

tasa sino como proporción, con una frecuencia para los expuestos de 22,7% y en el grupo control de 48,4%. El desenlace retiro de catéter fue descrito en cuatro estudios(45, 46, 48, 50) con rangos en el grupo de LT entre 3,3 y 16,4% y en el grupo control entre 4,4 y 82,7% (tabla 16).

Tres estudios(45, 48, 50) aportaron información suficiente para realizar un análisis agrupado, todos los pacientes tenían diagnóstico de cáncer, con 182 participantes en el grupo de intervención con LT y 171 en el grupo control. El análisis agrupado mostró un menor riesgo de infección en aquellos con LT sin embargo no estadísticamente significativo, con un RR de 0,62 (IC95%= 0,39-1,01) (figura 9). Al hacer un análisis donde se incluyeron solo los pacientes con LT con Taurolidina persiste un efecto protector, sin embargo no fue estadísticamente significativo (RR=0,64 [IC95%0,36-1,14]) (figura 10)

Tabla 16. Características específicas de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la LT en la prevención de ITSAC

ID	Autor	Número de participantes	Sexo (%)	Seguimiento	Número de infecciones (N)	Número de infecciones (tasas días catéter)	Retiro catéter intervención por infección (N)	Retiro catéter (tasas días catéter)
5	Ince y col	Total N=112 Intervención N=79 (70,5) Control N=33 (29,5)	M: 65 (60,1) F: 43 (39,9)	NR	Intervención N=18 Control N=16	NR	Intervención N=13 (16,4) Control N=6 (18,8)	NR
6	Mokha y col	Total N=42 Intervención N=13 (30,9) Control N=29 (69,1)	NR	Intervención 2.774 días; mediana (rango) 195 (16-586) Control 6.259 días; mediana (rango) 136 (17-950)	Intervención N=13 Control N=65	Intervención 4,59 por 1000 Control 10,39 por 1000	Intervención N=1 (7,6) Control N=24 (82,7)	Intervención 0,36 por 1000 Control 3,83 por 1000
7	Mezoff y col	Total NR Intervención N=30 Control N=NR	NR	Intervención 14.337 días; mediana (rango) de 296 (50–1107) Control 8.865 días; mediana (rango) 210 (0–1127)	Intervención N=45 Control N= 49	Intervención 3.14 por 1000 Control 5.53 infecciones por 1000	NR	NR
11	Chatzinikolaoy col	Total N=62 Intervención N=14 (22,6) Control N=48 (77,4)	M:30 (48,3) F: 32 (51,6) LT M= 8 (57,1) F=6 (42,9) Control M=22 (45,8) F=26 (54,1)	Intervención 2.073 días; promedio DE (rango) 148 ± 54 (26-195 días) Mediana 109 Control 4.481 días; promedio DE (rango) 93 ± 50 (4-183); Mediana 93	Intervención N=1 Control N=10	Intervención N=0,48 Control 2.23 por 1000	Intervención N=1 Control 10 (20,8)	Intervención N=0,48 Control 2,23 por 1000
14	Simon y col	Total N=179 Intervención N=89 (49,7) Control N=90 (50,3)	M= 111 (62,0) F=68 (179) LT M=51 (56,6) F=39 (43,3) Control M=60 (67,4) F=29 (32,6)	Intervención 6.705 días Control 6.086	Intervención N=25 Control N=30	Intervención 3,82 por 1000 Control 4,93 por 1000	Intervención N=3 (3,3) Control N=4 (4,4)	NR
16	Lambe, y col	Total N=126 Intervención N=40 (31,7) Control N=86 (68,3)	NR	Intervención 19.688 Control 29.547	Intervención N=5 Control N= 122	Intervención 0,25 por 1000 Control 4,16 por 1000	NR	NR

Al evaluar la falla en el tratamiento dado por el retiro de catéter se incluyeron cuatro estudios en el metaanálisis,(45, 46, 48, 50) con una población total de 395 participantes, 195 en el grupo intervención y 200 en el grupo control, encontrando un menor riesgo en los pacientes en quienes se realizó la intervención con la LT (RR=0,47 [IC95%: 0,17-1,33]) (figura 11). Al hacer un nuevo análisis donde se incluyeron solo los pacientes con LT con Taurolidina se evidencia un efecto protector, sin embargo no estadísticamente significativo RR=0,86 (IC95% 0,41-1,84) (Figura 12)

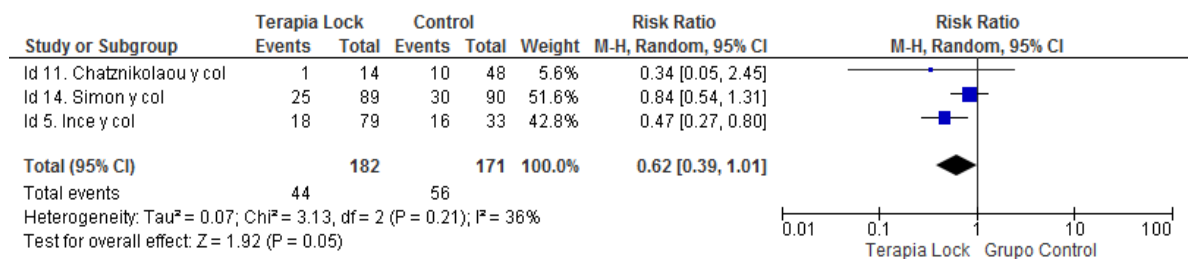


Figura 9. Diagrama de efectos. Comparación del riesgo de infección en pacientes LT contra grupo control.

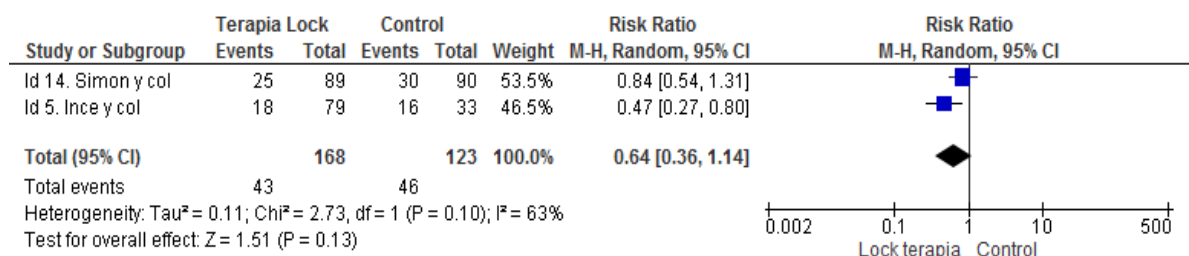


Figura 10. Diagrama de efectos. Comparación del riesgo de infección en pacientes con LT con Taurolidina contra grupo control

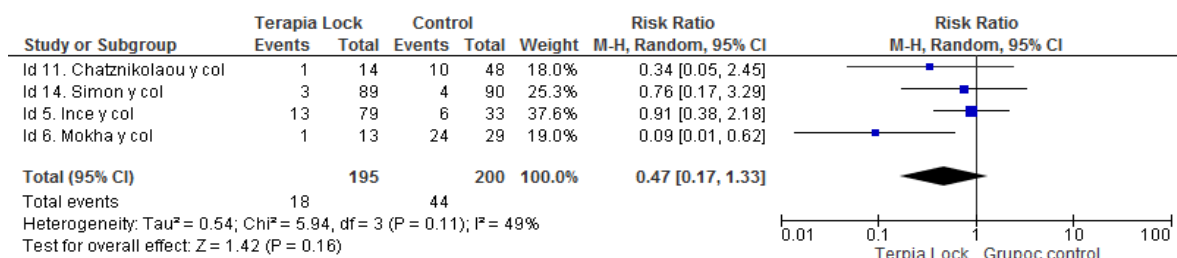


Figura 11. Diagrama de efectos. Comparación del retiro de catéter secundario a infección en pacientes con LT contra grupo control

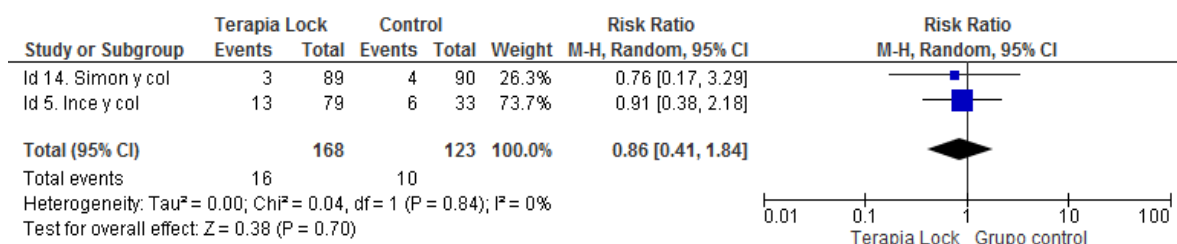


Figura 12. Diagrama de efectos. Comparación del retiro de catéter secundario a infección en pacientes con LT Taurolidine contra grupo control

Los principales gérmenes aislados correspondieron a *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp*, *Candida spp*, *Staphylococcus aureus*. Chatzinikolaou y col(48) no reportaron los aislamientos en el grupo de intervención y Lambe y col(52) no reportaron los aislamientos en el grupo estudio (tabla 17).

Tabla 17. Tipo de germen aislado

Autor	Tipo de germen intervención	Tipo de germen control
5 Ince y col	<i>Candida spp</i> N=6	<i>Candida</i> N=15
	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> N=7	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> N=2
	<i>Serratia marcesces</i> N=2	<i>Serratia marcesces</i> N=2
	<i>Klebsiella oxytocos</i> N=2	
6 Mokha y col	<i>Acinetobacter spp</i> N=1	
	<i>Candida spp</i> N=14	<i>Candida</i> N=1
	<i>Enterococcus spp</i> N=17,	<i>Enterococcus spp</i> N=3
	<i>Staphylococcus aureus</i> N=4	<i>Staphylococcus aureus</i> N=4
	<i>Staphylococcus no aureus</i> N=11	<i>Staphylococcus no aureus</i> N= 0
	<i>Klebsiella spp</i> N=9	<i>Klebsiella spp</i> N=3
	<i>Echerichia coli</i> N=6	<i>Echerichia coli</i> N=1
	Otros N=16	Otros N=3

7	Mezoff y col	Gram positivo: 1,39 por 1000 días catéter Gram negativo: 0,84 por 1000 días catéter Hongos: 0,07 por 1000 días catéter Polimicrobiano: 0,84 por 1000 días catéter	Gram positivo: 2,48 por 1000 días catéter Gram negativo: 1,35 por 1000 días catéter Hongos 0,00 Polimicrobiano: 1,13 por 1000 días catéter
11	Chatzinikolaoy col	NR	<i>Staphylococcus epidermidis</i> N=10 <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino sensible N=2 <i>Streptococo A-hemolítico</i> N=2 <i>Achromobacter spp</i> N=2 <i>Candida. albicans</i> N=1 <i>Enterobacter aerogenes</i> N=1 <i>Providencia rettgeri</i> N=1
15	Simon y col	<i>Staphylococcus aureus</i> : 0,45 x 1000 días catéter Otros gram positivo: 1,19 por 1000 días catéter <i>Echerichia coli</i> : 1,49 por 1000 días catéter Gram negativos: 2,24 por 1000 días catéter	<i>Staphylococcus aureus</i> 2,30 x 1000 días catéter Otros gram positivo 0,66 por 1000 días catéter <i>Echerichia coli</i> : 0,66 por 1000 dc; Todos gram negativos: 1,97 por 1000 días catéter
16	Lambe, y col	NR	NR

NR=No reportado

En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Arora y col(13) buscaron intervenciones eficaces en la prevención de las infecciones relacionadas con el CVC en los niños con cáncer, encontrando dos ECA que evaluaron LT con uroquinasa comparado con heparina. En el metaanálisis de estos dos ensayos, se observa una disminución en el riesgo de ITSAC en el brazo de los pacientes con uroquinasa, sin embargo el resultado no fue estadísticamente significativo con RR=0,72 (IC95% 0,12-4.41) en comparación con el brazo de heparina. No se evidenció heterogeneidad estadística ($I^2=0,0\%$; $\chi^2=0,000$, $p=0,97$). Se realizó análisis de sensibilidad utilizando modelos de efectos fijos y aleatorios sin modificación en el RR o los intervalos de confianza. No fue factible la realización de otros análisis de sensibilidad. No se pudo realizar gráfico en embudo para evaluar el sesgo de publicación debido al número insuficiente de estudios incluidos.

Wetering y col(12) compararon el uso de LT y heparina versus heparina sola, para determinar la eficacia en la prevención de ITSAC en adultos y niños en tratamiento de enfermedad oncológica. Se incluyeron seis estudios en el metaanálisis los cuales se llevaron a cabo principalmente en niños. La mayoría utilizó una solución de vancomicina y heparina; uno usó una solución de vancomicina, amikacina y heparina y uno utilizó una solución de taurolidina y heparina. La solución antibiótica combinada con heparina se asoció con un número significativamente menor de ITSAC que la solución de heparina sola (468 participantes; RR 0,47; IC del 95%: 0,28 a 0,80; $I^2 = 0\%$; $p = 0,005$). Al restringir el análisis sólo a los niños (N=321), el RR fue similar al resultado general (RR 0,41; IC del 95%: 0,18 a 0,89), a favor de los antibióticos. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante la exclusión de estudios con ITSAC previos y los resultados se mantuvieron en similar magnitud que los hallazgos generales.

La tercera revisión incluida que evaluó la LT como prevención, fue realizada por Safdar y col(53), quienes presentan un meta-análisis de ECA donde evalúan la eficacia de la LT con vancomicina y heparina (con o sin un agente anti-infeccioso para los organismos gram-negativos), en comparación con una solución de LT sola (control), para la prevención de ITSAC en pacientes que se encuentran con dispositivos de acceso venoso central de larga duración. Cinco estudios utilizaron vancomicina combinada con la heparina sola, un estudio utilizó una solución de vancomicina-amikacina-heparina, y un estudio tenía dos brazos de tratamiento:

vancomicina y heparina y el otro brazo vancomicina ciprofloxacina heparina. El brazo de solución de vancomicina ciprofloxacina y heparina no se incluyó en el análisis. Todos los estudios utilizaron solución salina heparinizada como comparador. El RR mediante el modelo de efectos aleatorios fue de 0,49 (IC 95%, 0,26-0,95; p=03). La prueba de I² para la heterogeneidad tenía un valor de 80%, lo que indica un alto grado de heterogeneidad.

12.4 Desenlace tratamiento ITSAC

Tres estudios de cohorte(37, 49, 51) y un metaanálisis Schoot y col(44) evaluaron el uso de la LT para el tratamiento de las ITSAC. Dos estudios de cohorte utilizaron como intervención LT con etanol en conjunto con antibiótico sistémico y un estudio de cohorte LT antibiótica en conjunto con antibiótico sistémico. Los estudios incluyeron pacientes con diferentes tipos de enfermedad oncológica, así como diferentes tipos de catéteres intra e inter estudios. El total de participantes estuvo entre 39 y 124 (tabla 18). No se reportó el número de días de tratamiento y ningún estudio reportó sepsis ni mortalidad.

Tabla 18. Características generales de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la LT en el tratamiento de ITSAC

ID (ref)	Autor	Patología de pacientes	Tipo de catéter utilizado	Tipo de terapia lock	Tipo de control
----------	-------	------------------------	---------------------------	----------------------	-----------------

9(37)	Dannenberg y col	Cáncer: Leucemia, linfoma, tumores sólidos tumores del sistema nervioso central	Catéter tunelizado de doble y triple lumen (Broviac ®)	Etanol 74% + antibiótico sistémico	Antibiótico sistémico
12(49)	Wolf y col	Cáncer: leucemia, linfoma tumores sólidos, tumores cerebrales	Catéter tunelizado (Hickman®), Dispositivo vascular implantable, catéter no tunelizado Dispositivo vascular implantable (Port-a- Cath®), catéter tunelizado (Broviac®) y catéter central de inserción periférica (PICC)	Lock atb + atb sistémico (vancomicina N=27 meropenem N=9 otros N=3)	Antibiótico sistémico
15(51)	Chaudhary y col	Cáncer (no especifica tipo de neoplasia)		Etanol 70%+ atb sistémico N=55	Antibiótico sistémico

Las características en cuanto al sexo, seguimiento, germen aislado retiro de catéter y reinfección se presentan en la tabla 19. La mayoría de los pacientes incluidos pertenecían al sexo masculino. Dannenberg y col(37) y Wolf y col(49) reportaron los gérmenes aislados, constituyendo los más frecuentes Cocos gram positivos y *Staphylococcus epidermidis*. El *S. aureus* correspondió al 2,5% de los gérmenes aislados en el grupo de intervención en el estudio de Wolf y col (tabla 19).

Tabla 19. Características específicas de los participantes e intervenciones de los estudios que evalúan la LT en el tratamiento de ITSAC

	Autor	Número de participantes	Sexo	Germen aislado	Retiro catéter	Reinfección
9(37)	Dannenberg y col	Total=39 Intervención N=24 Control N=15	M:16(41) F: 13(33,3)	Intervención: Cocos gram positivos N=25; Bacilos gram negativo N=4 Control: Coco gram positivo 10; Bacilos aerobios N=1; Bacilos gram negativo N=4	Intervención N=1 (4,1) Control N=1(6,6)	Intervención N=8 (33,3) Control N=7 (46,6)
12(49)	Wolf y col	Total=111 Intervención N=38 Control N=73	Total M= 63(56,7) F=48(43,3) LT M=24(63,1) F=14(36,9) ATB sist. M=39(53,4) F= 34(46,5)	Intervención <i>Staphylococcus epidermidis</i> (N=13 33.5%), otros estafilococos coagulasa negativo (N= 7 18.4%), bacterias gram negativas(N= 11 29.8%). <i>Staphylococcus aureus</i> (N=1) Control: NR	Intervención N=11 (28,9) Control N=19 (26,0)	Intervención N=8 (21,0) Control N=8 (10,9)
15(51)	Chaudhary y col	Total=124 Intervención N=55 Control N=69	M=99 (79,8) F=35 (28,2) LT M=44(80) F=11(20) ATB sist. M=45 (65,2) F= 24 (34,7)	Intervención NR Control NR	Intervención N=19 (34,5) Control N=7 (10,1)	NR

ATB sist: Antibiótico sistémico; LT: Terapia de bloqueo; NR: No reportado

Se incluyeron los tres estudios de cohorte en el metaanálisis, encontrando un mayor riesgo de retiro de catéter en los pacientes con uso de LT y tratamiento antibiótico sistémico que en aquellos con solo antibiótico sistémico RR=1,68 (IC95% 0,65-4,37), sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo (figura 13). Al realizar un nuevo análisis donde solo se incluyeron los

estudios donde se utilizó LT con alcohol, se encontró un RR=1,31 (IC95% 0,10-17,58) I²=29%, lo que demuestra un mayor beneficio de la terapia sistémica que la LT con etanol (figura 14). En la evaluación del riesgo de reinfección, se incluyeron dos estudios en el metaanálisis(37, 51) sin mostrar beneficios de la LT sobre la terapia sistémica de control, RR=1,14 (IC95% 0,43-3,05) (figura 15).

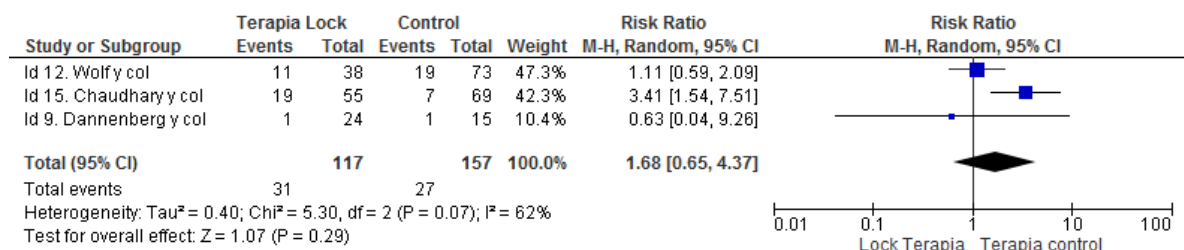


Figura 13. Gráfico de efectos. de comparación LT contra antibiótico sistémico en retiro de catéter.

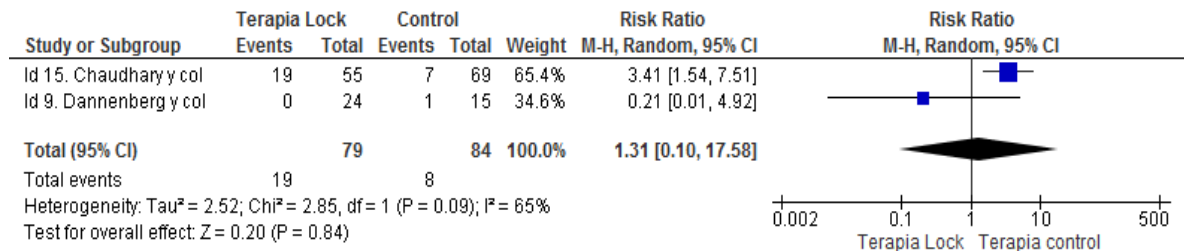


Figura 14. Gráfico de efectos de comparación LT y antibiótico sistémico contra antibiótico sistémico en retiro de catéter.

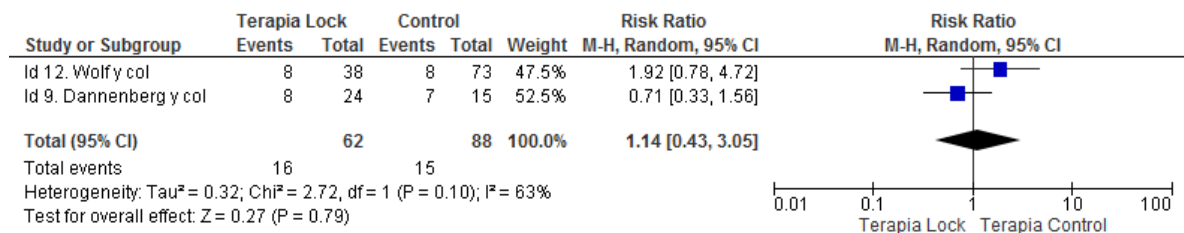


Figura 15. gráfico de efecto de comparación LT con etanol y antibiótico sistémico contra antibiótico sistémico en reinfección.

El metaanálisis realizado por Schoot y col(44) evaluó la eficacia de diferentes tipos de LT en el tratamiento de las infecciones relacionadas con el CVC en los niños con cáncer. Se incluyeron dos ECC que evaluaron el tratamiento de bloqueo con uroquinasa con antibióticos sistémicos concomitantes (n=56) versus antibióticos sistémicos solos (n=48), y un ECC con etanol evaluó el tratamiento de bloqueo con antibióticos sistémicos concomitantes (n=15) versus antibióticos sistémicos solos (n=13). No se identificaron ECA o ECC que evaluaran LT con antibióticos. Todos los estudios tuvieron limitaciones metodológicas y no se encontraron diferencias significativas entre la LT con etanol o uroquinasa con antibióticos sistémicos concomitantes y antibióticos sistémicos solos en cuanto al número de participantes curados, el número de infecciones recurrentes relacionadas con el CVC, el número de días hasta el primer negativo hemocultivo, el número de CVC prematuramente retirado, ingreso en la UCI y la sepsis. No se incluyeron todos los estudios en todos los análisis.

Tabla 20. Resumen de medidas de efecto de metaanálisis por Schoot y col(44)

Desenlace evaluado	Estudios	Participantes	Método estadístico	Medida de efecto
Curación de ITSAC (LT con uroquinasa)	2	104	RR (MH-MFA, IC95%)	1,02 (0,79-1,32)
Curación de ITSAC (LT con etanol)	1	28	RR (MH-MFA, IC95%)	1,06 (0,66-1,70)
Recurrencia de ITSAC (LT con uroquinasa)	1	41	RR (MH-MFA, IC95%)	1,04 (0,44-2,47)
Recurrencia de ITSAC (LT con etanol)	1	28	RR (MH-MFA, IC95%)	0,87 (0,27-2,79)
Necesidad de retiro de catéter por ITSAC (LT con uroquinasa)	2	104	RR (MH-MFA, IC95%)	0,97 (0,54-1,72)
Necesidad de retiro de catéter por ITSAC (LT con etanol)	1	28	RR(MH-MFA, IC95%)	0,87 (0,06-12,5)

Ingreso a UCI (LT con uroquinasa)	1	41	RR (MH-MFA, IC95%)	0,78 (0,05-11,6)
Sepsis (LT con uroquinasa)	1	41	RR (MH-MFA, IC95%)	0,78 (0,18-3,43)

ITSAC= infección del torrente sanguíneo asociado a catéter; LT: Lock terapia; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. MH-MFA Mantel-Haenszel modelo de efectos aleatorios; RR: Riesgo Relativo.

12.5 Eventos adversos

Cinco estudios reportaron la presencia o ausencia de eventos adversos.(37, 46, 47, 49, 51) Dannenberg y col(37) reportaron en el grupo de LT agotamiento, cefalea, náusea. Mokha y col(46) reportaron incidencia de oclusión del catéter en el grupo de intervención de 2,94 eventos por 1.000 días catéter y en el grupo control de 0,66 eventos por 1.000 días catéter; también reportaron eventos mecánicos en el grupo intervención de 6,85 por 1000 días catéter y en el grupo control 1,44 por 1.000 días catéter. Mezzoff y col(47) reportaron incidencia de eventos adversos en el grupo intervención de 1,95 por 1.000 días catéter, dados por perforación o ruptura en 1,53 eventos por 1.000 días catéter, oclusión 0,28 eventos por 1.000 días catéter, mientras en el grupo control un total de eventos de 2,37 por 1.000 días catéter, dado por perforaciones 1,8 eventos por 1000 días catéter y oclusión 0,56 eventos por 1000 días catéter. Los tres estudios restantes reportaron que en el grupo de intervención no hubo ningún evento adverso.

13. Discusión

Los pacientes pediátricos tienen un limitado acceso venoso, y la canalización periférica puede ser una experiencia muy dolorosa y aterradora para ellos. Por lo tanto, el acceso venoso central es una mejor opción para el tratamiento a largo plazo en niños que requieren administración prolongada de fármacos intravenosos, quimioterapia, toma frecuente de muestras de sangre, nutrición parenteral total y transfusiones regulares. Desde el desarrollo de los CVC en la década de los 70, una de las principales preocupaciones ha sido la prevención y tratamiento de las ITSAC.

Se han planteado varias estrategias para disminuir las ITSAC, entre ellas la LT, con resultados contradictorios acerca de su beneficio. Se han realizado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis con población infantil,(54-56) que han demostrado una disminución de las tasas de infecciones y retiro de catéter en los pacientes manejados con LT sobre el tratamiento estándar; sin embargo, incluyen población adulta, por lo que no se recomienda que estos resultados sean extrapolables a los pacientes en edad pediátrica, razón por la cual se decidió realizar esta revisión sistemática.

La búsqueda sistemática fue realizada por los dos autores (JAD y DAL), siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas.(57) Se

diseñó la estrategia de búsqueda utilizando términos MeSH y no MeSH, y operadores booleanos (AND y OR) para construir la estrategia final; luego se llevó a la revisión de las principales bases de literatura biomédica en español e inglés. Se decidió que la búsqueda tuviera una alta sensibilidad, con el ánimo de encontrar todos los artículos referentes al tema en cuestión y evitar excluir artículos que impacten en los resultados; no se utilizó ningún filtro. El total de referencias incluidas fue de 325, luego cada autor de manera independiente realizó la revisión de los títulos y resúmenes, y se seleccionaron para lectura completa 18 artículos, después de excluir repetidos. La selección de las referencias incluidas en el estudio se realizó por medio de consenso.

Para la evaluación de la calidad metodológica, primero se realizó un entrenamiento en los instrumentos de calificación, mediante la utilización de los módulos de entrenamiento metodológicos encontrados en la página de SIGN.⁽⁴²⁾ Para presentar el nivel de evidencia y grado de recomendación, se decidió utilizar el instrumento de CEBM, debido a la experiencia del investigador (JAD) en la aplicación del instrumento, y a la facilidad para el entrenamiento del coinvestigador (DAL). Luego, para familiarizarse con la herramienta se realizó un entrenamiento, calificando un estudio de cohorte y una revisión sistemática de ensayos clínicos, seleccionadas de manera aleatoria (no incluidos en el estudio) y una retroalimentación con respecto a las dudas y dificultades.

La calidad metodológica de los estudios de cohorte fue en su mayoría baja. Las poblaciones del grupo control fueron pobremente descritas a excepción de Mokha y col(46) y Wolf y col(49). El primero describe criterios de inclusión y exclusión del grupo control, así como el protocolo de administración de tratamiento (heparina), también estos autores fueron los únicos que describieron pérdidas y definieron los casos censurados. Wolf y col(49) utilizaron como población control una cohorte de terapia estándar con solo antibióticos sistémicos, mediante la revisión de la base de datos de microbiología hospitalaria y los registros médicos del mismo período de tiempo de la cohorte expuesta; los pacientes fueron emparejados por el tipo de CVC y patógeno, y se seleccionaron dos controles por cada expuesto.

Seis estudios contaron con una definición de infección del torrente sanguíneo,(37, 45, 46, 48, 49, 51) en dos revisiones no fue clara(47, 50) y en un artículo no fue presentada.(52) Estas definiciones no fueron iguales en todos los estudios, lo que pudo llevar a la heterogeneidad en los participantes, incluyendo población con diferente severidad de la infección, así como compromiso sistémico. En los casos en los que se inició tratamiento ante la sospecha de la infección se pudo llevar a sobreestimar el efecto de la LT, con lo que resultados de mayor efectividad se pueden considerar como espurios.

En los estudios donde se indicó la LT para la prevención de infecciones, no se evidenciaron signos clínicos de infección en los participantes, lo que indica que el

desenlace no se encontraba al inicio del estudio, pero debe contemplarse que en algunos estudios se incluían pacientes con catéteres de larga duración,(46, 47) sin descartar una previa colonización por gérmenes más resistentes, lo que pudo influir en la falla de la terapia.

El análisis final no estuvo cegado en los estudios evaluados, lo que se relaciona con el riesgo de sesgo de detección.(42) La herramienta considera que si el evaluador está ciego a los participantes que recibieron la exposición, y cuáles no, las perspectivas de resultados imparciales son significativamente mayores. Los autores consideramos que la no definición objetiva de retiro de catéter, es un sesgo importante en los estudios evaluados. El retiro fue en su mayoría secundario a criterio médico, de acuerdo a la persistencia de reactantes de fase aguda, persistencia de la clínica y de acuerdo al germen aislado, condiciones similares a la práctica clínica diaria.

Las revisiones sistemáticas evaluadas mediante la herramienta SIGN, mostraron en general un adecuado diseño metodológico, con una buena puntuación en casi todos los ítems. Dentro de los ítems de no cumplimiento, Schoot y col(44) realizaron la validación del riesgo de sesgo, pero no especificaron si fue realizada por más de un autor y no quedó clara la similitud entre los estudios para decidir si realizar el análisis combinado, razones que disminuyeron considerablemente la calidad de la evidencia. Safdar y col(53) no realizan la evaluación individual de los

estudios incluidos, lo que disminuye la calidad de la evidencia y el grado de recomendación.(42) Los estudios incluidos en los metaanálisis contaron con riesgo considerable de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria, así como en el cegamiento de los participantes; por otro lado se evidenció, y los autores así lo reportaron, considerable heterogeneidad clínica y estadística, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela.

Los resultados individuales de los estudios de cohorte se presentaron en forma de incidencia acumulada o densidad de incidencia, y no se presentó la magnitud de las medidas de asociación de las terapias. Al revisar las tasas de infección cuando se utilizó la LT como método de prevención, se observó una menor incidencia en el grupo intervención (rango de 0,25 a 4,59 por 1.000 días catéter en los estudios incluidos) que en el grupo control (rango de 2,23 a 10,39 por 1.000 días catéter en los estudios incluidos), evidenciando también una variabilidad importante en las incidencias entre estudios. Las tasas de infección en el grupo LT, se encontraron por debajo de lo reportado en Colombia y Bogotá, donde se reportaron en el 2013 tasas de 4,7 casos por 1.000 días catéter y de 5,1 casos por 1.000 días catéter.(2) A pesar de las diferencias entre los estudios y tipos de participantes, la LT parece ser un tratamiento efectivo en la disminución de la tasa de infección, y debería evaluarse su impacto en las UCIP de la población colombiana.

Se ha descrito un menor riesgo de infección en los catéteres implantables en comparación con el resto de catéteres utilizados.(12) En los estudios evaluados, se utilizaron catéteres tunelizados monolumen y doble lumen, dispositivos implantables y PICC, y en ninguna referencia se realizó un análisis por subgrupo teniendo en cuenta esta variable, por lo cual inferir el beneficio de la LT en la reducción de las infecciones, se confunde con el beneficio del tipo de dispositivo utilizado.

Dentro de los desenlaces secundarios se encontraba evaluar los diferentes tipos de catéter utilizado, este objetivo fue parcialmente cumplido, ya que la descripción de la frecuencia de los dispositivos no fue realizada en todas las investigaciones y se limitaron a una descripción cualitativa. El número de episodios de reinfección se describe en dos estudios, Dannenberg y col(37) y Wolf y col(49) pero los días a la recurrencia no fue descrita. Tampoco se presentó el número de días hasta cultivo negativo, estos desenlaces son importantes por su impacto en la estancia hospitalaria y costos asociados, una erradicación más rápida de la infección se asocia a egreso temprano, así como al retorno de los tratamientos que indicaron la colocación del dispositivo.

Todos los estudios presentaron protocolos de administración de medicamentos, así como entrenamiento en aquellos casos donde la administración se realizó de manera ambulatoria. El tipo de fármaco utilizado en la LT varió entre artículos, así

como las concentraciones utilizadas y posología, variables que pueden considerarse en la heterogeneidad de los resultados del metaanálisis. Algunos autores estratificaron a las poblaciones de acuerdo a grupo de riesgo (neutropénicos y no neutropénicos). Esta estratificación fue realizada al inicio del estudio para comparar los grupos, buscando definir que las poblaciones eran comparables, sin embargo los desenlaces no se presentaron por medio de análisis de subgrupos.

No se encontraron estudios donde se evaluara la LT en pacientes con terapia dialítica, posiblemente debido a la baja incidencia de la enfermedad renal terminal en esta población, donde se estima 5 a 10 por cada millón cada año.(58)

Al realizar el análisis agrupado de los estudios donde se utilizó la LT como prevención de ITSAC, se optó primero por un efecto de modelos fijos debido al resultado $I^2 < 50\%$, sin embargo al realizar el análisis por modelos de efectos aleatorios, se observó una modificación en el RR, así como en los IC, evidenciando una diferencias en las varianzas intra e inter estudios, razón por lo que los autores consideramos que el mejor análisis que representa la magnitud de la asociación es el de los modelos de efectos aleatorios, observando un menor riesgo en aquellos pacientes que estuvieron manejados con la LT, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Al realizar un nuevo análisis comparando aquellos que solo utilizaron LT con Taurolidina, se observó el mismo

resultados, por lo que se decide la aplicación de los modelos de efectos aleatorios a pesar de encontrar baja heterogeneidad estadística.(57)

Estos resultados contrastan con las tres revisiones sistemáticas incluidas, donde Arora y col(13) evidenciaron una reducción en 28% al utilizar LT con uroquinasa, Wetering y col(12) mostraron una reducción en 53% y Safdar y col(53) encontraron una reducción de 51% en el riesgo de infecciones, sin embargo se debe tener en cuenta las limitaciones metodológicas en las revisiones de Arora(13) y Saldar(53).

Otro desenlace primario evaluado consistió en el riesgo de retiro de catéter. El retiro de CVC y de los dispositivos totalmente implantables es a menudo un desafío debido a los riesgos, las molestias y los problemas operativos correlacionados con el reemplazo de la línea que hacen que la remoción sea absolutamente o relativamente inadecuada en algunos casos.(8) Al evaluar la efectividad en el tratamiento de la LT en las infecciones establecidas, no se evidenció un efecto protector de la combinación de la LT en conjunto con antibiótico sistémico sobre el tratamiento antibiótico sistémico solo, $RR=1,68$ (IC95% 0,65-4,37), sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo.

En el estudio de Dannenberg y col,(37) la LT con etanol fue utilizada al mismo tiempo que el antibiótico sistémico, mostrando un menor riesgo de retiro de catéter en los pacientes con la LT más antibiótico sistémico sobre el antibiótico sistémico (RR: 0,63 [IC95%: 0,04-9,26]), pero sin significancia estadística, a pesar que contó con un protocolo estandarizado de tratamiento, pacientes con características similares y dispositivo de doble lumen en todos los participantes a excepción de uno, presentó limitaciones como el bajo poder estadístico y la ausencia de análisis de subgrupo de pacientes y por tipo de germen.

Los estudios no evaluaron el riesgo de resistencia antibiótica. Los principales gérmenes aislados correspondieron a *Candida spp* y bacterias gram positivas, que se encuentran normalmente en la piel, y debido a la inmunosupresión de los pacientes con cáncer y falla intestinal, generan infecciones oportunistas. No se observó un mayor riesgo de infección por *Candida spp* al utilizar LT con antibiótico como prevención de las ITSAC. Debido a la baja frecuencia de las infecciones reportadas, no se pudo realizar metaanálisis.

Las complicaciones evaluadas fueron secundarias a problemas mecánicos por la aplicación de la LT, y no por la LT en sí, las cuáles se han descrito entre 4,5 a 5,1% en diferentes series donde se utilizan los CVC sin LT.(45, 59, 60) Se han descrito elevaciones leves en las enzimas hepáticas en pacientes con uso de LT con etanol, sin embargo estos resultados pueden no deberse a la LT en sí, sino a

la propia infección, los antibióticos y la quimioterapia, utilizada,(37) por lo tanto el uso de LT es un tratamiento seguro, que no se asocia a un incremento en el riesgo de complicaciones locales o metabólicas.

La mortalidad atribuida a la falla del uso de la LT no fue evaluada por los estudios; cuando se evalúa la efectividad del tratamiento de ITSAC, no sólo se deben tener en cuenta los resultados inmediatos (control de la infección aguda y erradicación de la fuente de infección), sino también la supervivencia del paciente después del tratamiento y la tasa de recurrencias de la infección. Consideramos que se requieren de investigaciones orientadas a cumplir este objetivo.

En conjunto, estos resultados no muestran un beneficio claro de la LT como una estrategia útil en la prevención de las ITSAC. Los resultados en cuanto al uso frente a la infección establecida tampoco fueron alentadores. Nuestros resultados no implican que el uso de la LT en el tratamiento de la infección no supere al tratamiento sistémico solo, la razón por la que no se identificó ninguna diferencia significativa entre los grupos de tratamiento podría ser debida al pequeño número de participantes y estudios, así como la inclusión de un estudio donde la LT se utilizó como tratamiento de segunda línea. Debido a los diferentes tipos de terapia utilizada para la prevención de las ITSAC, no es posible determinar cuál es la más efectiva.

La variabilidad encontrada en los estudios es secundaria a diferencias en las características de los mismos. La heterogeneidad clínica intra e inter-estudios estuvo marcada por los diferentes tipos de catéter utilizado, diferentes químicos para la LT, diferentes patologías (pacientes con neoplasias sólidas, enfermedades hematológicas, pacientes con falla intestinal), y definiciones de infección.

La revisión sistemática de estudios de cohorte puede plantear retos metodológicos, entre ello las limitaciones debidas a la no aleatorización, con lo que las poblaciones en cada grupo podrían ser heterogéneas, y la incertidumbre acerca de si el desenlace puede atribuirse a la exposición o a otros atributos permanece. No obstante, estudios observacionales bien conducidos, con control de factores de confusión pueden brindar evidencia suficiente para dar una recomendación para que una terapia pueda ser utilizada en la práctica clínica.

Como limitaciones de la revisión sistemática no se realizó búsqueda de artículos en literatura gris, además de la no comunicación con los autores para solicitar datos faltantes y poder realizar los análisis con el total de estudios, con lo que consideramos los autores, hubiera aumentado el efecto de la intervención.

14. Conclusiones

Los resultados de la revisión sistemática muestran un vacío en la literatura acerca de la efectividad de la LT en el tratamiento y prevención de las ITSAC. Los artículos existentes son heterogéneos y de baja calidad metodológica. Los metaanálisis disponibles a pesar de ser rigurosos en la elaboración incluyen referencias que no controlan sesgos importantes.

El metaanálisis realizado no evidencian mayor beneficio del uso de la LT en la prevención de ITSAC, factores que influyeran en el resultado son la heterogeneidad importante entre e intra estudios y la calidad de los estudios incluidos.

No se evidenció una mayor efectividad en los pacientes manejados con LT y terapia sistémica, comparado con terapia sistémica sola en el riesgo de retiro de catéter y reinfección en los pacientes con ITSAC establecidas.

No se evidencia un mayor riesgo de complicaciones en los pacientes que utilizan la LT comparado con aquellos que utilizan terapia control.

Se requiere la realización de estudios con mejores diseños y controlados, que proporcionen una mejor evidencia disponible acerca del uso de la LT en la prevención y tratamiento de las ITSAC.

15. Referencias bibliográficas

1. Ng F, Mastoroudes H, Paul E, Davies N, Tibballs J, Hochhauser D, et al. A comparison of Hickman line-and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clinical oncology*. 2007;19(7):551-6.
2. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Infecciones Asociadas a Dispositivos. [Internet]. 2016. [Fecha de consulta: 20 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos> SIVIGILA/PRO Infecciones asociadas a dispositivos.pdf.
3. Villalobos AP, Barrero LI, Rivera SM, Ovalle MV, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica*. 2013;34:67-80.
4. Mirro J, Rao BN, Stokes DC, Austin BA, Kumar M, Dahl GV, et al. A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *Journal of clinical Oncology*. 1989;7(2):214-22.
5. Passerini L, Lam KAN, Costerton JW, King EG. Biofilms on indwelling vascular catheters. *Critical care medicine*. 1992;20(5):665-73.
6. Onder AM, Chandar J, Billings AA, Simon N, Diaz R, Francoeur D, et al. Comparison of early versus late use of antibiotic locks in the treatment of catheter-

related bacteremia. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(4):1048-56.

7. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2006, issued June 2007. American journal of infection control. 2007;35(5):290-301.

8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2009;49(1):1-45.

9. Puiggròs, C. Particularidades de los accesos venosos en la nutrición parenteral domiciliaria [Internet]. 2011. [FEchas de consulta: 1 de octubre de 2016]. Disponible en: domiciliaria<http://sid.usal.es/idos/F8/ART9074/puiggros.pdf>.

10. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. Journal of Clinical Oncology. 1990;8(9):1591-7.

11. Rackoff WR, Weiman M, Jakobowski D, Hirschl R, Stallings V, Bilodeau J, et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. The Journal of pediatrics. 1995;127(1):147-51.

12. van de Wetering MD, van Woensel J, Lawrie TA. Prophylactic antibiotics for preventing Gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients. The Cochrane Library. 2013.
13. Arora RS, Roberts R, Eden TOB, Pizer B. Interventions other than anticoagulants and systemic antibiotics for prevention of central venous catheter-related infections in children with cancer. The Cochrane Library. 2010.
14. Seisdedos Elcuaz R, Conde García M, Castellanos Monedero JJ, García-Manzanares Vázquez-de Agredos A, Valenzuela Gámez JC, Fraga Fuentes M. Seisdedos R, Conde M, Castellanos J, García-Manzanares A, Valenzuela G, Fuentes M. Infecciones relacionadas con el catéter venoso central en pacientes con nutrición parenteral total. Nutrición Hospitalaria. 2012;27(3):775-80.
15. Servicio de Salud del principado de Asturias. CATETERES venosos CENTRALES . Guía para enfermería [Internet]. 2011 [Fecha de consulta: 1 de octubre de 2016]. Disponible en: https://http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Calidad_y_Sistemas/AS_Calidad/SEGURIDAD_DEL_PACIENTE/guia_cateteres_28_marzo_2011.pdf.
16. Barnacle A, Arthurs OJ, Roebuck D, Hiorns MP. Malfunctioning central venous catheters in children: a diagnostic approach. Pediatric radiology. 2008;38(4):363-78.

17. Barbetakis N, Asteriou C, Kleontas A, Tsilikas C. Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(6):654-6.
18. Knebel P, Lopez-Benitez R, Fischer L, Radeleff BA, Stampfl U, Bruckner T, et al. Insertion of totally implantable venous access devices: an expertise-based, randomized, controlled trial (NCT00600444). *Annals of surgery*. 2011;253(6):1111-7.
19. Pegues D, Axelrod P, McClarren C, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, et al. Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *Journal of surgical oncology*. 1992;49(3):156-62.
20. Surviving sepsis campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock [Internet]. 2012. [Fecha de consulta: 20 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>.
21. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics*. 1999;103(4):e39-e.
22. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L, Giordano P, Esposito S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(11):2869-77.
23. Vascular A. Clinical practice guidelines for vascular access. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48:S176.

24. Girand H, Sexton D, Baron E. Antibiotic lock therapy for treatment of catheter-related bloodstream infections [Internet]; 2016. [Fecha de consulta: 11 noviembre 2016]. Disponible en: [https://catalogo.fucsalud.edu.co:2309/contents/antibiotic-lock-therapy-for-treatment-of-catheter-related-bloodstream-infections?source=machineLearning&search=terapia%20de%20bloqueo&selectedTitle=1~17§ionRank=1&anchor=H112483117#H112483117,.](https://catalogo.fucsalud.edu.co:2309/contents/antibiotic-lock-therapy-for-treatment-of-catheter-related-bloodstream-infections?source=machineLearning&search=terapia%20de%20bloqueo&selectedTitle=1~17§ionRank=1&anchor=H112483117#H112483117,)
25. Guaresti G, Della Latta MP, Rivas N. Terapia de bloqueo: una nueva modalidad para el tratamiento de infecciones relacionadas con catéteres implantables. Archivos argentinos de pediatría. 2004;102(3):211-3.
26. Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. Infection and drug resistance. 2014;7:343.
27. Aslam S, Vaida F, Ritter M, Mehta RL. Systematic review and meta-analysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. Am Soc Nephrol; 2014.
28. Bookstaver PB, Gerrald KR, Moran RR. Clinical outcomes of antimicrobial lock solutions used in a treatment modality: a retrospective case series analysis. Clin Pharmacol. 2010;2:123-30.
29. 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. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55(1):90-4.

30. Caruso F, Darnowski JW, Opazo C, Goldberg A, Kishore N, Agoston ES, et al. Taurolidine antiadhesive properties on interaction with E. coli; its transformation in biological environment and interaction with bacteria cell wall. PLoS One. 2010;5(1):e8927.
31. Liu Y, Zhang A-Q, Cao L, Xia H-T, Ma J-J. Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2013;8(11):e79417.
32. Olthof ED, Versleijen MW, Feuth T, Kievit W, Wanten GJA. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. PLoS one. 2014;9(11):e111216.
33. Pye KG, Kelsey SM, Newland AC. Outpatient treatment of Hickman catheter infections. The Lancet. 1992;339(8803):1237.
34. La Quaglia MP, Caldwell C, Lucas A, Corbally M, Heller G, Steinherz L, et al. A prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established Hickman catheter sepsis in children. Journal of pediatric surgery. 1994;29(6):742-5.
35. Atkinson JB, Chamberlin K, Boody BA. A prospective randomized trial of urokinase as an adjuvant in the treatment of proven Hickman catheter sepsis. Journal of pediatric surgery. 1998;33(5):714-6.
36. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. Clinical microbiology and infection. 2006;12(7):606-20.

37. Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, Beer J, Körholz D. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2003;25(8):616-21.
38. Hu Y, Guidry CA, Kane BJ, McGahren ED, Rodgers BM, Sawyer RG, et al. Comparative effectiveness of catheter salvage strategies for pediatric catheter-related bloodstream infections. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(2):296-301.
39. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014:dku182.
40. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, Taylor ME, Balkovetz DF, Barker J, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney international*. 2002;61(3):1136-42.
41. The oxford levels of evidence 2 [Internet]; 2009 [fecha de consulta 6 de Agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical Appraisal: Notes and Checklists [Internet]; 2014 [fecha de consulta 6 de Agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
43. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Publication Bias. En Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Introduction to meta-analysis* Londres. London: Wiley; 2009.

44. Schoot RA, van Dalen EC, van Ommen CH, van de Wetering MD. Antibiotic and other lock treatments for tunnelled central venous catheter-related infections in children with cancer. The Cochrane Library. 2013.
45. Ince E, Oğuzkurt P, Temiz A, Ezer SS, Gezer HÖ, Yazici N, et al. Complications of total implantable access ports and efficacy of Taurolidine-citrate lock solution against catheter-related infections. African Journal of Paediatric Surgery. 2014;11(2):138.
46. Mokha JS, Davidovics ZH, Samela K, Emerick K. Effects of Ethanol Lock Therapy on Central Line Infections and Mechanical Problems in Children With Intestinal Failure. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2016:0148607115625057.
47. Mezoff EA, Fei L, Troutt M, Klotz K, Kocoshis SA, Cole CR. Ethanol Lock Efficacy and Associated Complications in Children With Intestinal Failure. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2015:0148607115574745.
48. Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, Umphrey J, Roberts WM, Sherertz R, et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. Clinical infectious diseases. 2003;36(1):116-9.
49. Wolf J, Allison KJ, Tang L, Sun Y, Hayden RT, Flynn PM. No evidence of benefit from antibiotic lock therapy in pediatric oncology patients with central line-related bloodstream infection: Results of a retrospective matched cohort study and review of the literature. Pediatric blood & cancer. 2014;61(10):1811-5.

50. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. BMC infectious diseases. 2008;8(1):1.
51. Chaudhary M, Bilal MF, Du W, Chu R, Rajpurkar M, McGrath EJ. The impact of ethanol lock therapy on length of stay and catheter salvage in pediatric catheter-associated bloodstream infection. Clinical pediatrics. 2014:0009922814533591.
52. Lambe C, Poisson C, Talbotec C, Goule O. The impact of taurolidine-citrate locks implementation in a large pediatric cohort on home parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62 (SUPPL1): 696.
53. 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. Clinical infectious diseases. 2006;43(4):474-84.
54. Viale P, Pagani L, Petrosillo N, Signorini L, Colombini P, Macri G, et al. Antibiotic lock-technique for the treatment of catheter-related bloodstream infections. Journal of chemotherapy. 2003;15(2):152-6.
55. Snaterse M, Rüger W, op Reimer WJMS, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. Journal of Hospital Infection. 2010;75(1):1-11.

56. Kethireddy S, Safdar N. Urokinase lock or flush solution for prevention of bloodstream infections associated with central venous catheters for chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *The journal of vascular access*. 2007;9(1):51-7.
57. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration,. [Internet] 2011 [Consultado 10 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org>.
- .
58. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(26):2654-62.
59. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant J-Y, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;286(6):700-7.
60. Qinming Z, Lili J, Hong Z. Comparison of implantable central venous ports with catheter insertion via external jugular cut down and subclavian puncture in children: single center experience. *Pediatric surgery international*. 2009;25(6):499-501.