



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MEDICOS Y EQUIPOS
BIOMEDICOS**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°04-SDEDMYEB- DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL APÓSITO CON ALMOHADILLA DE
GLUCONATO DE CLORHEXIDINA EN PACIENTES ADULTOS
PORTADORES DE CATÉTER VENOSO CENTRAL**

Diciembre, 2018

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Gloria Elizabeth Gutierrez Núñez - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Laura Larrea Mantilla – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD
4. Natividad Guadalupe Buendía Bustamente – Jefe del Servicio de Enfermería de Cardiología Clínica, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR – ESSALUD
5. María Santos Caballero – Jefe del Servicio de Enfermería de Cirugía Cardiovascular, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR – ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS:

Los responsables del presente informe declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los instrumentos evaluados.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud-ESSALUD

CITACIÓN:

IETSI – ESSALUD. Efectividad y Seguridad del Apósito de Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina en Pacientes Adultos Portadores de Catéter Venoso Central. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 04 – SDEDMyEB – DETS – IETSI - 2018. Lima, Perú.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AGC	Apósito con Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina con Bordes Reforzados
ANM	Apósito de Almohadilla Estándar no Medicada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (EEUU)
CLABSI	Central line Associated Bloodstream Infection (Infección asociada a línea central)
CRBSI	Catheter Related Bloodstream Infection (Infecciones del Torrente Sanguíneo Relacionadas a Catéter)
CVC	Catéter Venoso Central
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (EEUU)
GC	Gluconato de Clorhexidina
GPC	Guías de Práctica Clínica
IAAS	Infecciones Asociadas a la Atención en Salud
IDSA	Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América)
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación
INCOR	Instituto Nacional Cardiovascular
INICC	International Nosocomial Infection Control Consortium (Consortio Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales)
ITS	Infección del Torrente Sanguíneo
MINSA	Ministerio de Salud del Perú

NHS	National Health Service (UK) (Servicio Nacional de Salud) (Reino Unido)
NHSN	National Healthcare Safety Network (Red de Seguridad de Salud Nacional) (EEUU)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (UK) (Instituto Nacional de Salud y Excelencia) (Reino Unido)
PICO	Población, Intervención, Comparador, Outcome (desenlace)
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America (Sociedad de Salud y Epidemiología de América) (EEUU)
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES.....	8
	C. SOBRE LA TECNOLOGIA DE INTERES.....	11
	i. Principio activo o mecanismo de acción	11
	ii. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso	12
	iii. Reportes de seguridad	13
	iv. Costos	13
III.	METODOLOGIA.....	14
	A. Pregunta de investigación.....	14
	B. Diseño de estudio.....	14
	C. Criterios de elegibilidad	14
	D. Criterios de exclusión.....	14
	E. Búsqueda.....	14
IV.	RESULTADOS	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	16
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
	i. Guías de Práctica Clínica.....	18
	ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria.....	21
	iii. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis.....	22
	iv. Ensayos Clínicos Aleatorizados.....	24
V.	DISCUSIÓN	25
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
VIII.	ANEXO 1.....	30



I. RESUMEN EJECTUTIVO

- El objetivo de esta evaluación de tecnología sanitaria (ETS) fue analizar la mejor evidencia disponible a la fecha (setiembre 2018) respecto a la eficacia y seguridad del uso del Apósito con Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina (AGC) para prevenir las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) relacionadas al uso de catéter venoso central (CVC) en pacientes adultos en comparación con el uso de apósitos estándar no medicados (ANM).
- Los CVC son utilizados de manera frecuente en los pacientes hospitalizados, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Así mismo, los pacientes portadores de CVC tienen un riesgo incrementado de padecer ITS. En nuestro país, y específicamente en EsSalud, las tasas de ITS asociadas al uso de CVC se encuentran sobre los valores de referencia internacionales. Estas infecciones incrementan en más de dos veces el riesgo de morir, condicionan una estadía prolongada en las UCIs y aumentan el costo de la atención sanitaria.
- Se usan diferentes tipos de apósitos para cubrir y proteger el sitio de inserción del CVC. Éstos apósitos pueden variar en su durabilidad, facilidad de uso y capacidad de prevenir ITS y reacciones cutáneas. Actualmente, EsSalud cuenta con Apósitos Estándar no Medicados (encontrados en el catálogo de bienes como Apósitos Autoadhesivos). Sin embargo, los Servicios de Enfermería de Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) han presentado la propuesta de utilizar el AGC como alternativa al ANM para la prevención de las ITS asociadas al uso de CVC en pacientes adultos. Los representantes de estos servicios postulan que los AGC, al ser apósitos impregnados con un agente antimicrobiano (clorhexidina), tendrían la capacidad de reducir la colonización bacteriana de la piel y disminuir la ocurrencia de infecciones locales e ITS de una manera activa, en contraste con los ANM que, si bien son estériles, cumplen solo una función de protección y fijación mecánica.
- Después de realizar una búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático, se han incluido cuatro guías de práctica clínica (GPC), una ETS, dos meta-análisis y tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondieron a la pregunta de investigación.
- Las GPC proveen recomendaciones disímiles respecto al uso de AGC para la prevención de ITS asociadas a CVC. Mientras que una de las GPC recomienda utilizar el AGC en pacientes adultos para la prevención CRBSI, dos GPC recomiendan el uso de AGC en contextos en donde las tasas de CRBSI permanecen altas a pesar de la adherencia a las medidas básicas de bioseguridad. La cuarta GPC no menciona el uso de AGC entre sus

recomendaciones, en cambio recomienda el uso de ANM (apósito estéril semipermeable) para cubrir la zona de inserción del CVC. Las recomendaciones de estas cuatro GPC se encuentran basadas en ECAs de baja calidad metodológica, alto riesgo de sesgo y poblaciones heterogéneas.

- La ETS incluida recomienda el uso de AGC en pacientes adultos portadores de CVC para la prevención de CRBSI y no menciona el uso de ANM. No obstante, esta recomendación se encuentra basada en los resultados de un solo ECA de baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo.
- Las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluidas en este dictamen presentaron resultados discrepantes en cuanto a un mismo desenlace, pues uno de ellos no reporta diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de CRBSI en pacientes intervenidos con AGC respecto de aquellos intervenidos con ANM, mientras que el otro reporta diferencias que favorecen el uso de AGC sobre el uso de ANM. Ambos meta-análisis incluyeron ECAs con poblaciones heterogéneas (pacientes pediátricos y pacientes portadores de otros tipos de catéteres), importantes limitaciones metodológicas y alto riesgo de sesgo. En cuanto a los desenlaces de seguridad, ambos meta-análisis reportaron de manera consistente una mayor ocurrencia de eventos adversos locales en los pacientes intervenidos con AGC. Con todo esto, los resultados proporcionados por estos estudios no proveen evidencia robusta ni consistente que pueda sustentar que el AGC se encuentre asociado a una reducción de riesgo de CRBSI respecto al ANM, en cambio, ponen en evidencia un perfil de seguridad desfavorable.
- Se identificaron tres ECAs que responden a la pregunta PICO de manera directa. Uno de ellos no encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes intervenidos con AGC respecto al grupo intervenido con ANM para la reducción de CRBSI, sepsis ni mortalidad. Los otros dos ECAs presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de CRBSI que favorecieron al uso de AGC por sobre el uso de ANM, sin embargo, la confianza en estos resultados es muy baja debido a importantes limitaciones metodológicas y riesgo de sesgo alto. Respecto a los desenlaces de seguridad, los tres ECAs reportaron de manera consistente y estadísticamente significativa una mayor ocurrencia de efectos adversos en los pacientes intervenidos con AGC. En base a estas observaciones no se puede concluir que el uso de AGC confiera un beneficio neto mayor que al de ANM para la prevención de CBRSI, sepsis o mortalidad.
- Así, existen estudios clínicos que responden a la pregunta PICO de manera directa, sin embargo, el cuerpo de evidencia presenta limitaciones importantes: los resultados de eficacia son inconsistentes, las poblaciones estudiadas son

heterogéneas, y los estudios son de baja calidad metodológica y presentan altos riesgos de sesgo.

- Por otro lado, los desenlaces de seguridad relacionados con el uso de AGC son escasamente evaluados y reportados en los estudios encontrados, lo cual dificulta conocer con claridad cuál es el perfil de seguridad de la tecnología. Sin embargo, cuando los estudios reportaron estos desenlaces de interés, se observó un patrón consistente de mayor frecuencia de ocurrencia en los pacientes intervenidos con AGC respecto a los intervenidos con ANM.
- Por lo tanto, existe incertidumbre en cuanto al balance riesgo-beneficio del uso de AGC. Esta incertidumbre se genera debido dos factores: (1) la falta de resultados sólidos que demuestren que el AGC confiera un beneficio en cuanto a la reducción de las tasas de CRBSI, sepsis o mortalidad en comparación con el uso de ANM y (2) la asociación causal del uso de AGC con la ocurrencia de efectos adversos como dermatitis de contacto severa.
- El perfil de costo-oportunidad para el uso de AGC es desfavorable pues existe una alta incertidumbre respecto a su beneficio clínico neto para el paciente frente a una inversión de recursos que es tres veces mayor por 1000 días de uso en comparación con el uso de ANM.
- Finalmente, existe evidencia disponible a nivel mundial donde se muestra que las tasas de ITS asociadas a CVC son prevenibles con la implementación de medidas básicas de bioseguridad basadas en evidencia. Tan solo con la implementación de dichas medidas, y sin la necesidad de tecnologías adicionales se han podido observar reducciones importantes de las tasas de CRBSI, las cuales son sostenidas a lo largo de los años.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) no aprueba el uso del Apósito con Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina en pacientes adultos portadores de catéter venoso central.




II. INTRODUCCIÓN


A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la evaluación de la eficacia y seguridad del Apósito con Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina (AGC) para prevenir infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a catéter en pacientes adultos portadores de catéter venoso central.

Mediante CARTA N° 63-DIR-INCOR-ESSALUD-2018, el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la inclusión del AGC al catálogo de bienes de EsSalud para uso en la población adulta.



Mediante MEMORANDUM N° 865-GG-ESSALUD-2018, la Gerencia General de EsSalud solicita conocer si el AGC se encuentra aprobado en pacientes adultos. Mediante CARTA N°1816-IETSI-ESSALUD-2018, el IETSI responde que el INFORME N°15 de Evaluación de Eficacia y Seguridad del AGC realizado en el año 2017, evaluó la eficacia y seguridad del AGC, en la población mayor a 2 meses y menor a 18 años de edad, por lo que no existe un pronunciamiento acerca de su eficacia ni seguridad en la población adulta.



Mediante MEMORANDUM N° 1206-GG-ESSALUD-2018, la Gerencia General de EsSalud, solicita al IETSI ampliar la evaluación de eficacia y seguridad del AGC para la población adulta.

De manera similar, en cumplimiento con la DIRECTIVA N°1-IETSI-ESSALUD-2018 el Hospital I Octavio Mongrut Muñoz solicita la incorporación del AGC al catálogo de bienes de EsSalud.

Con el objetivo de formular la pregunta de investigación que guiará la conducción de esta ETS, se realizó una reunión técnica entre las representantes del INCOR, Lic. Natividad Guadalupe Buendía Bustamante del Servicio de Enfermería de Cardiología Clínica, la Lic. María Santos Caballero del Servicio de Enfermería de Cirugía Cardiovascular; y representantes del equipo evaluador del IETSI el día 24 de Setiembre del 2018, en donde después de discutirse las ventajas y desventajas de la tecnología de interés, se delimitaron las ventajas y desventajas la tecnología actualmente utilizada en EsSalud (Apósito Estándar no Medicado) para la prevención de ITS asociadas CVC en pacientes adultos. Del mismo modo, se escogieron desenlaces de salud de relevancia clínica para los pacientes, 1 quedando la pregunta de investigación formulada de la siguiente manera:

¹Aunque algunos estudios reportan las tasas de "colonización del catéter" en sus resultados, este desenlace no ha sido considerado *a priori* como un desenlace de relevancia clínica para el paciente. Se ha encontrado que esta condición no es un predictor específico de ITS (Lona-Reyes et al. 2016) y algunos estudios multicéntricos han reportado que sólo el 7.5% de los CVC colonizados desarrollaron CRBSI (Koh et al. 2008)

Tabla 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y el Instituto Nacional Cardiovascular INCOR

P	Pacientes Adultos portadores de Catéteres Venosos Centrales
I	Apósito de Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina
C	Apósito Estándar no Medicado (encontrado en el catálogo de bienes de EsSalud como Apósito Autoadhesivo)
O	<u>Eficacia:</u> Infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a catéter (CRBSI), infecciones locales, sepsis, mortalidad <u>Seguridad:</u> Dermatitis o reacción alérgica local, reacciones alérgicas sistémicas.



B. ASPECTOS GENERALES

Un CVC es una línea central² que se coloca de manera percutánea a través de una vena central proximal o una vena periférica; más comúnmente a través de las venas yugular interna, subclavia o femoral. La punta de este catéter se posiciona finalmente dentro del tercio proximal de la vena cava superior, la aurícula derecha o la vena cava inferior (Smith and Nolan 2013). Los CVC son las líneas centrales más utilizadas en los servicios intrahospitalarios, sobre todo en las UCIs. Éstos dispositivos tienen la finalidad de facilitar el acceso venoso para la administración de medicamentos endovenosos, productos sanguíneos y proveer nutrición parenteral sin exponer al paciente repetidas veces a la venepuntura (Webster et al. 2011).

Al ser colocados de manera percutánea, los CVC alteran la integridad cutánea incrementando el riesgo de que las bacterias u hongos residentes en la piel se desplacen por el catéter y penetren en el torrente sanguíneo. Es así que, el uso de CVC se encuentra frecuentemente asociado a complicaciones infecciosas. Estas complicaciones forman parte del grupo de infecciones llamadas Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS)³ (término que reemplaza al de "Infecciones Intrahospitalarias") (Organización Panamericana de la Salud 2012).

² Una línea central es un catéter intravascular que termina en (o cerca de) el corazón o los grandes vasos sanguíneos y que es utilizado para la administración de medicamentos, toma de muestras de sangre y/o monitorización hemodinámica. (CDC's National Healthcare Safety Network 2017)

³ Son aquellas infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital y que no se encontraron presentes ni incubándose al momento de la admisión. También se consideran IAAS, aquellas infecciones del recién nacido adquiridas como consecuencia del pasaje por el canal del parto, las infecciones tardías asociadas a implantes y las infecciones ocupacionales contraídas por el personal sanitario (World Health Organization 2011).

Las complicaciones infecciosas relacionadas al uso de líneas centrales (incluyendo CVC), se encuentran descritas en la literatura científica bajo distintos términos clínicos y epidemiológicos los cuales se exponen a continuación⁴:

- **Infección del Torrente Sanguíneo (ITS):** es una infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio (uno o más hemocultivos positivos) la cual no está relacionada a una infección localizada en alguna otra parte del cuerpo (Horan, Andrus, and Dudeck 2008).
- **ITS asociada a línea central (CLABSI):** es un término de vigilancia epidemiológica utilizado por la CDC (Miller and O'Grady 2012). Se define como una ITS confirmada por laboratorio (uno o más hemocultivos positivos) en un paciente portador de una línea central dentro de las 48 horas precedentes al desarrollo de la ITS. La infección no puede estar relacionada a una infección localizada en alguna otra parte del cuerpo y no debe haber estado presente ni incubando cuando el paciente fue admitido al servicio.
- **ITS relacionada a catéter (CRBSI):** es un término clínico que denota un diagnóstico definitivo y requiere pruebas de laboratorio específicas que identifican al catéter como la fuente de la ITS (Miller and O'Grady 2012). Es un término acuñado por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y se define como bacteremia o fungemia en un paciente portador de un catéter intravascular confirmada por laboratorio (uno o más hemocultivos positivos), con manifestaciones clínicas (fiebre, escalofríos y/o hipotensión) y sin fuente de infección aparente con la excepción del catéter. Uno de los siguientes requisitos debe estar presente: aislamiento del mismo patógeno de un hemocultivo cuantitativo extraído a través de la línea central y de una vena periférica con el recuento de una sola colonia bacteriana al menos tres veces mayor en la muestra de la línea central que en la vena periférica (o) del mismo organismo recuperado del hemocultivo percutáneo y del cultivo cuantitativo (> 15 unidades formadoras de colonias) de la punta del catéter (o) un tiempo más corto al cultivo positivo (> 2 horas antes) en la muestra de la línea central que la muestra periférica. (Mermel et al. 2009)

Las CRBSI son una causa importante de morbilidad y se encuentran asociadas con un incremento de 2.27 veces del riesgo de morir en las UCI (Stevens et al. 2014). Se estima que ocurren anualmente 80, 000 CRBSI en los Estados Unidos, causando la muerte de 20, 000 pacientes, y que un 90% de estas CRBSI se encuentran asociadas al uso CVC (Mermel 2000). Otros estudios han estimado que los CVC tienen los riesgos más altos de ocurrencia de CRBSI entre todos los tipos de líneas centrales, calculándose que los pacientes portadores de CVC tienen 2.7 veces más riesgo de padecer una CRBSI (Dennis G. Maki, Kluger, and Crnich 2006).

⁴ Estos términos son utilizados de manera indistinta en reportes epidemiológicos, estudios científicos y guías de práctica clínica para referirse a las complicaciones infecciosas asociadas al uso de líneas centrales (Haddadin and Regunath 2018). En cumplimiento con la pregunta PICO (TABLA 1), el término utilizado en el análisis de la evidencia del presente documento, es el de CRBSI, pues denota un diagnóstico definitivo de ITS donde se confirma la asociación entre el catéter y la infección. No obstante, para comprender la magnitud de este problema, las estadísticas nacionales e internacionales expuestas en esta sección, serán descritas de acuerdo al término con el que se reportaron (ITS, CLABSI o CRBSI).

La tasa de incidencia⁵ de las CRBSI en los E.E.U.U. fue de 1.65 infecciones por 1000 días catéter durante el periodo 1990-2010 (Fagan et al. 2013); mientras que para el año 2013 la Red Nacional de Seguridad Sanitaria de los Estados Unidos (NHSN) estimó una tasa de incidencia de CLABSI de 0.8 por 1000 días catéter (Dudeck et al. 2015).

El Consorcio Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales (INICC) publicó en el 2016 un estudio de cohorte multicéntrico de vigilancia de las IAAS relacionadas al uso de dispositivos en 50 países en vías de desarrollo durante el periodo 2010-2015. Se encontró que, aunque la tasa de utilización de líneas centrales fue similar entre estos países y los E.E.U.U., la tasa de incidencia de CLABSI fue de 4.11 por 1000 días catéter, una tasa que es cinco veces más alta que la reportada para los E.E.U.U en el 2013 (Rosenthal et al. 2016). Países de la región latinoamericana como Argentina y Colombia han reportado tasas de incidencia de CLABSI de 4.1 (Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias 2015) y 3.5 (Álvarez-Moreno et al. 2016) respectivamente.

En el Perú las ITS asociadas al uso de CVC son de notificación obligatoria según las normativa del Ministerio de Salud (MINSA)⁶. En el año 2008 se realizó un estudio de cohorte que involucró a UCIs de cuatro hospitales del MINSA, miembros del INICC. Se reportó una tasa de CLABSI de 7.7 por 1000 días catéter para el periodo 2003-2007. La duración de estancia hospitalaria atribuible a esta tasa fue de 9.1 días extra en la UCI y la mortalidad atribuible a esta tasa fue de 15% (Cuellar et al. 2008). Estadísticas más recientes proporcionadas por el MINSA reportaron que la tasa de incidencia de ITS asociada a CVC fue de 2.04 por 1000 días catéter en el 2016 (Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades 2017).

En el contexto de EsSalud⁷, las estadísticas más recientes proporcionadas por el INCOR, reportan un total de 54 casos de ITS asociadas a CVC de un total de 1059 pacientes vigilados en riesgo durante el año 2017. La tasa anual de ITS asociada al uso de CVC fue calculada en 7.8 por 1000 días catéter. De acuerdo con la Oficina de Inteligencia Sanitaria del INCOR, las ITS asociadas al uso de CVC exhiben comportamientos epidémicos e hiperendémicos la mayor parte del año ocasionando que las tasas reportadas se encuentren muy por encima de los valores de referencia nacionales e internacionales (Oficina de Inteligencia Sanitaria - Oficina de Planeamiento 2018).

Con todo esto, la evidencia científica señala que las tasas de ITS asociadas al uso de CVC pueden reducirse de manera importante mediante la implementación de estrategias básicas de bioseguridad. Estas estrategias son (1) higiene de manos

⁵ La tasa de incidencia o "densidad de incidencia" se calcula dividiendo el número de infecciones asociadas a catéteres entre el total de días de exposición a CVC de todos los pacientes de la población seleccionada durante un periodo de tiempo determinado. Se expresa como número de infecciones asociadas a CVC por 1000 días catéter (Dudeck et al. 2015; O'Grady, Dellinger, and Upsett 2011)

⁶ RESOLUCIÓN MINISTERIAL N° 179 - 2005 - MINSA/OG. V.01. Norma Técnica de Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Intrahospitalarias.

⁷ En EsSalud se ha establecido, que las IAAS son de notificación obligatoria y que la vigilancia epidemiológica debe realizarse de acuerdo a factores de riesgo, entre los cuales la institución considera: el uso de CVC (DIRECTIVA N° 16 GPCS - ESSALUD - 2016. Vigilancia de las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud en el Seguro Social de Salud - ESSALUD)

apropiada antes de la inserción del CVC, (2) uso de clorhexidina para antisepsia de la piel antes de colocar el CVC, (3) uso de métodos de barrera durante la inserción del CVC, es decir, guantes, mandilones, mascarillas, gorros y colocación de campos estériles, (4) colocación del CVC en la vena subclavia como sitio de preferencia (evitando en lo posible usar el acceso femoral) y (5) retiro de CVCs innecesarios (Pronovost et al. 2006). El proyecto Michigan-Keystone realizado en 103 UCIs del estado de Michigan en los EEUU reportó que utilizando tan solo estas estrategias se produjo una reducción de las tasas de CRBSI de 7.7 a 1.4 por 1000 días catéter en un tiempo de seguimiento de 18 meses (Pronovost et al. 2006). Cuando estas estrategias básicas de bioseguridad se implementaron a nivel nacional en los EEUU, se observó que para el periodo 2008-2013, las tasas de CLABSI disminuyeron en un 46% (Furuya et al. 2016). Esta reducción continúa evidenciándose de manera sostenida en el tiempo, pues estadísticas más recientes reportan una reducción del 50% para el periodo 2008-2016 (National Healthcare Safety Network 2018).

Esta experiencia ha sido replicada, en otros países como el Reino Unido, España y el Perú obteniéndose resultados alentadores. En el Reino Unido se implementaron estas estrategias básicas de bioseguridad en 223 UCIs a nivel nacional y se reportaron reducciones en las tasas de CRBSI de 3.7 a 1.48 por 1000 días catéter en un tiempo de 20 meses (Bion et al. 2013). En España la implementación de estas estrategias básicas de bioseguridad bajo el proyecto "Bacteriemia Zero" trajo consigo una reducción de las tasas de CRBSI de 3.07 a 1.12 por 1000 días catéter en 33 UCIs a nivel nacional (Álvarez-Lerma et al. 2014). En nuestro país, el mismo proyecto "Bacteriemia Zero" fue implementado con ayuda del Dr. Provonost y su equipo en 7 establecimientos de salud (3 del MINSA, 2 de EsSalud, 1 de las Fuerzas Armadas y 1 clínica del sector privado). Actualmente se encuentran disponibles los resultados correspondientes a la clínica privada, reportándose que las tasas de ITS asociadas al uso de CVC disminuyeron de 2.94 a 1.48 por 1000 días catéter de manera sostenida durante los años 2011-2012 (Sandoval and Villalta 2016).

En ese sentido, el Comité de Prevención y Control de las Infecciones del INCOR, se ha trazado como objetivo implementar actividades concretas que reduzcan las tasas anuales de ITS asociadas al uso de CVC. Además del fortalecimiento de las estrategias básicas de bioseguridad antes mencionadas, los Servicios de Enfermería de Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular, proponen el uso de tecnologías alternativas como estrategias auxiliares en la esperanza de que puedan contribuir con la reducción de las ITS asociadas al uso de CVC. Dentro de estas tecnologías, se encuentran los apósitos para cubrir y proteger los sitios de inserción de CVC.


Tradicionalmente los sitios de inserción del CVC se han cubierto con gasas estériles y cinta adhesiva. Posteriormente aparecieron los apósitos autoadhesivos no medicados y recientemente, los apósitos medicados con agentes antimicrobianos. Algunos autores han postulado que el tipo de apósito empleado podría influenciar el riesgo de ocurrencia de complicaciones infecciosas (Webster et al. 2011). Por ejemplo, algunos apósitos autoadhesivos podrían ser más propicios para el crecimiento de micro-organismos, pues incrementan la humedad en la superficie de la piel lo cual favorecería la colonización

bacteriana incrementado el riesgo de ocurrencia de ITS asociadas a al uso de CVC (Hoffmann et al. 1992).


Actualmente, EsSalud cuenta con Apósitos Estándar no Medicados (ANM) para cubrir los sitios de inserción del CVC, pero ante las altas tasas de ITS asociadas al uso de CVC, los Servicios de Enfermería de Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular han propuesto la adquisición de AGC (un apósito medicado) como tecnología adjunta para contribuir a la reducción de las tasas de incidencia de ITS asociadas a CVC.

C. SOBRE LA TECNOLOGÍA DE INTERÉS

i. Principio activo o mecanismo de acción



La clorhexidina es uno de los antisépticos tópicos más utilizados en los sistemas de salud. Su forma soluble en agua es el gluconato de clorhexidina (GC), el cual se encuentra disponible en un rango variable de concentraciones (0.5% - 4%) (Milstone, Passaretti, and Perl 2008). Farmacológicamente, la clorhexidina es un antimicrobiano de amplio espectro que actúa uniéndose a la pared celular bacteriana y afectando el equilibrio osmótico de la célula. Cuando se utilizan concentraciones más altas, la clorhexidina causa pérdida de la integridad de la membrana celular provocando la muerte del organismo infeccioso. La clorhexidina es particularmente activa contra las bacterias gram-positivas y tiene actividad moderada contra las bacterias gram-negativas, bacterias anaerobias, hongos y algunos virus encapsulados (Hugo and Longworth 1964).



Clinicamente, el GC ha mostrado reducir de manera significativa la flora microbiana cutánea manteniendo un efecto residual prolongado (Guzel et al. 2009). Históricamente, el GC se viene utilizando en preparados para asepsia de manos (0.5% GC) y desinfección de la piel antes de las cirugías y antes de la inserción de catéteres vasculares (2% GC en 70% alcohol isopropílico). En los últimos años, el GC se ha utilizado de diversas maneras con el objetivo de prevenir las IAAS. (Horner, Mawer, and Wilcox 2012)

ii. Clasificación de riesgo e indicaciones de uso

El AGC es un apósito autoadhesivo que contiene GC impregnado en una almohadilla de gel. Esta tecnología es catalogada por la FDA como un "producto de combinación"¹⁸ pues es la combinación de una droga y un dispositivo médico. Esta tecnología se encuentra agrupada bajo el código de producto "FRO"¹⁹ y no tiene clasificación de

¹⁸ Los productos de combinación son productos diagnósticos o terapéuticos que combinan drogas, dispositivos y/o productos biológicos. Se encuentran definidos en el 21 CFR 3.2(e) y pueden abarcar cualquiera de los siguientes componentes: droga/dispositivo, biológico/dispositivo, droga/biológico o droga/dispositivo/biológico, combinados de manera física, química o empaquetados en una misma unidad en donde todos los componentes son requeridos para conseguir el uso, indicación o efecto pretendido. (U.S. Food and Drug Administration 2018)

¹⁹ Las tecnologías sanitarias que son apósitos combinados con drogas son catalogadas bajo el código de producto FRO. La FDA utiliza códigos de productos para ayudar a categorizar y asegurar la regulación de los dispositivos médicos. Un código de producto consta de 3 caracteres que no tienen ningún significado en particular ni son una abreviación. (FDA's Center for Devices and Radiological Health 2016)

riesgo¹⁰. El AGC recibió aprobación de la FDA para su comercialización en los E.E.U.U. en abril del año 2007 con la indicación de uso aprobada de cubrir y proteger los sitios de inserción de catéteres intravasculares (y otros dispositivos percutáneos) y asegurar dichos dispositivos a la piel (U.S. Food and Drug Administration 2007). En Europa el AGC recibió la autorización de comercialización CE en abril del año 2009 con la indicación de uso aprobado para proteger los sitios de inserción de catéteres y asegurar dichos dispositivos a la piel.

En el Perú, esta tecnología se encuentra registrada en la DIGEMID con Registro Sanitario DM10768E abril del 2011 y se encuentra vigente hasta abril del 2021 (DIGEMID 2018). De acuerdo con la clasificación de riesgo empleada por la DIGEMID¹¹, el AGC es un dispositivo médico no invasivo destinado a entrar en contacto con la piel lesionada cuya indicación de uso pretendido es otra diferente a la de ser barrera mecánica, compresión, o absorción de exudados (i.e. proveer reparación de heridas, alivio del dolor, efecto antimicrobiano). Por lo tanto, el AGC es catalogado como Clase II o "moderado riesgo".

En el mayo del 2017, el AGC recibe autorización de la FDA 510(k) para ampliar las indicaciones de uso de tal manera que ahora se incluye: reducir la colonización de catéteres vasculares y las CBRSI en pacientes con CVC o catéteres arteriales (U.S. Food and Drug Administration 2017).

iii. Reportes de seguridad

En febrero del 2017, la FDA publicó en su página web un comunicado de seguridad advirtiendo sobre la ocurrencia de reacciones alérgicas, raras pero graves, con dispositivos médicos (como vendajes y catéteres endovenosos) que contienen GC. La FDA recibió informes de 43 casos en todo el mundo, habiendo ocurrido más de la mitad de estos después del año 2010. Los casos de reacciones alérgicas fueron graves y requirieron estadía hospitalaria para recibir tratamiento y provocaron dos muertes. La presencia de hipotensión en asociación con otros síntomas de alergia respiratoria, gastrointestinal y cutánea fueron reportados en 39 de los 43 casos. Los 43 casos tuvieron una asociación temporal positiva con el uso de productos que contienen GC. Todos los casos informaron que la reacción se produjo el mismo día en que se utilizó el producto (FDA's Center for Drug Evaluation and Research 2017). Este número incluye solo los informes enviados a la FDA, 12 por lo que es muy probable que la ocurrencia de estos eventos adversos se encuentre subestimada. Ocho casos adicionales de anafilaxia debido a la aplicación de GC en la piel se publicaron en la literatura médica (Toricelli and Wüthrich 1996; Conraads et al. 1998; Okano et al. 1989).

¹⁰ La FDA clasifica los dispositivos médicos en 3 grupos. Clase I o "bajo riesgo de enfermedad o lesión", Clase II o "riesgo moderado" y Clase III o "aquellos dispositivos que sustentan la vida humana o son de importancia sustancial en prevenir el deterioro de la salud o presentan un riesgo potencial de enfermedad o lesión"

¹¹ Anteproyecto de Directiva Sanitaria que Establece los Criterios para la Clasificación de los Dispositivos Médicos en base al Riesgo y Regula las Condiciones Esenciales que deben cumplir en el Perú. Disponible: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Uploads/Uploads/Documentos/DocumentosVarios/P32_2012-12-21_Directiva_Peru.pdf

¹² Reportados a través del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la FDA (FAERS)

iv. Costos

El AGC es fabricado por la empresa 3M HEALTH CARE (Saint Paul, Minnesota, E.E.U.U.) y es comercializado en nuestro país por la empresa 3M PERU S.A. Según la información proporcionada por el INCOR en la CARTA N° 658 – DE – DIR – INCOR – ESSALUD - 2016, el costo referencial actual por unidad del AGC es de S/. 18.00.

Precio Unitario	Precio Unitario (S/.)	Costo por CVC ¹³ (S/.)	Costo por 1000 días catéter ¹⁴ (S/.)
ANM (10x12cm)	2.62	2.62	1048 ¹⁵
AGC	18.00	18.00	3600 ¹⁶

TABLA 2. Estimación de costos para el uso de AGC y ANM en el cuidado del CVC. Información de precios y recambios de apósito brindada por el INCOR.

III. METODOLOGÍA

A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso del Apósito con Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina (AGC) en comparación a los apósitos estándar no medicados (ANM) para prevenir las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) relacionadas al uso de catéter venoso central (CVC) en pacientes adultos portadores de CVC? (TABLA 1)

B. DISEÑO DE ESTUDIO:

El presente documento es la producción de una evaluación de tecnología sanitaria basada en la síntesis y evaluación de la evidencia disponible a la fecha (setiembre 2018) más relevante al contexto de EsSalud.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:

La evidencia incluida en este documento de evaluación de tecnología sanitaria se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009) de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se han priorizado incluir estudios en este orden: GPS, ETS, revisiones sistemáticas y meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorizados. No se fijaron restricciones de idioma ni localización geográfica.

¹³ Un paciente puede ser portador de más de un CVC

¹⁴ De acuerdo a información proporcionada por el INCOR, los ANM son cambiados cada 3 días, mientras que los AGC se cambian cada 10 días.

¹⁵ Se coloca un ANM en el día cero, luego se le cambia por un nuevo ANM en el día 3, 6 y 9.

¹⁶ Se coloca un AGC en el día cero, luego se le cambia por un nuevo AGC en el día 10

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se han excluido estudios publicados antes del año 2007 (pues en ese año se aprobó la comercialización del AGC por la FDA), estudios observacionales de naturaleza no comparativa (pues no permiten establecer equivalencia, superioridad o inferioridad respecto al uso de ANM), revisiones narrativas de la literatura, reportes o series de casos, editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor e informes técnicos de casas comerciales.

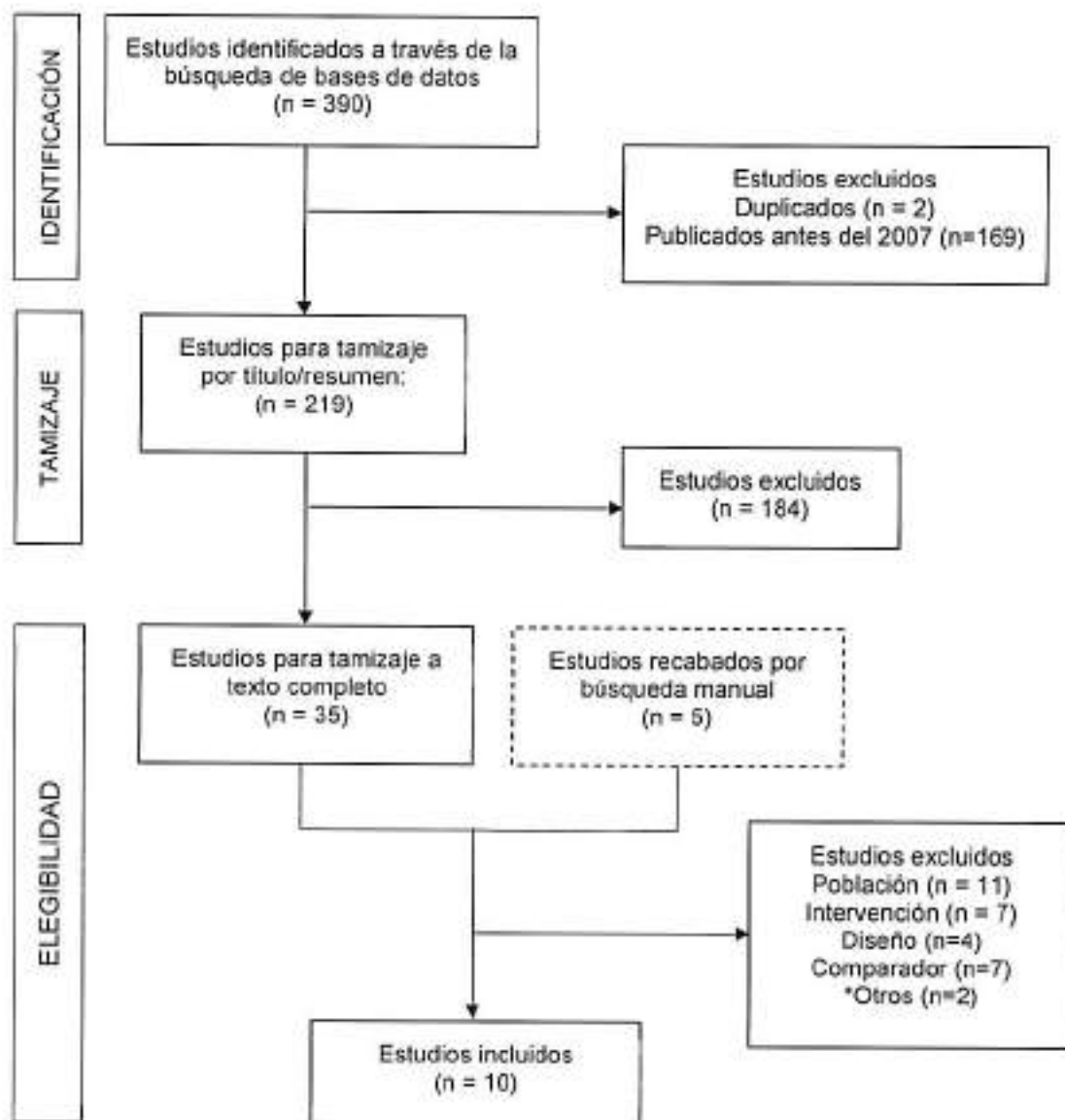
E. BÚSQUEDA:

Para responder a la pregunta de investigación (TABLA 1) se realizó una búsqueda bibliográfica abierta en las bases de datos PubMed y Cochrane Database (ANEXO 1). La búsqueda sistemática fue suplementada con una búsqueda manual de la lista de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, a fin de identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda.

IV. RESULTADOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron 390 estudios inicialmente, de los cuales 219 estudios fueron elegibles para tamizaje por título y resumen. Se obtuvieron 39 estudios elegibles para evaluación a texto completo de los cuales 10 estudios fueron considerado elegibles para inclusión en el presente estudio (FIGURA 1). Las principales razones de exclusión fueron población (N=11), intervención (N=7) y comparador (N=1) no acorde con la pregunta PICO. Otras razones de exclusión fueron diseño del estudio (N=4) y dos casos particulares de GPC (N=2) que cumplían los criterios de la pregunta PICO en su totalidad, pero no se encontraban vigentes*.

Figura 1. Flujograma de selección de la evidencia.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Como producto de la búsqueda bibliográfica y un proceso de selección sistemático, se han incluido cuatro GPC que proveen recomendaciones acerca del uso de AGC para la prevención de CBRSI en pacientes adultos portadores de CVC, una ETS y dos meta-análisis y tres ECAs que responden a la pregunta PICO (TABLA 1). A continuación, se reporta brevemente el cuerpo evidencia de acuerdo a la pirámide de jerarquía.

Guías de Práctica Clínica

Publicaciones Incluidas:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2017) "Updated Recommendations on the Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressings for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections"
- National Health Service (NHS) (2014) "EPIC3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England"
- Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2014) "Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update"
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2012) "Healthcare-associated infections: prevention and control in primary and community care"

Publicaciones NO Incluidas:

- O'Grady N.P., Pearson M.L. et al. (2011) "Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections" – Brevemente, la CDC publicó esta GPC donde se incluyeron dos recomendaciones acerca del uso de AGC junto con otras estrategias para prevenir las infecciones relacionadas a catéteres intravasculares. Sin embargo, entre los años 2011 y 2017, se publicaron nuevos estudios que evaluaron la eficacia y seguridad del AGC para la prevención de estas infecciones, lo cual condicionó que la FDA ampliara las indicaciones de uso del AGC incluyendo la prevención de CBRSI en pacientes con CVC o catéteres arteriales. Ante este nuevo panorama, la CDC decidió actualizar las recomendaciones en cuanto al uso de AGC para prevenir CRBSI las cuales se encuentran plasmadas en una GPC incluida en este documento, la cual será descrita más adelante. Cabe señalar que a excepción de las dos recomendaciones acerca del uso de AGC, el resto de esta guía publicada en el 2011 queda vigente hasta el día de hoy.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2014) "Guía de Práctica Clínica sobre Terapia Intravenosa con Dispositivos no Permanentes en Adultos" - Esta GPC elaborada por el Ministerio de Sanidad de España tiene el objetivo de describir prácticas basadas en evidencia para el manejo y prevención de complicaciones asociadas con la terapia intravenosa. Su contenido se encuentra basado en la evidencia disponible a mayo del 2012 y tiene una indicación de ser actualizada cada tres años. A la fecha (setiembre 2018) no se ha encontrado la versión actualizada de esta GPC por lo que es excluida por no encontrarse vigente.



Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Publicaciones Incluidas:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) "The 3M Tegaderm CHG IV securement dressing for central venous and arterial catheter insertion sites"

Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Publicaciones Incluidas:

- Ullman A.J., Cooke M.L., et al. (2015) "Dressings and securement devices for central venous catheters (Review)"
- Safdar N., O'Horo J., et al. (2014) "Chlorhexidine-Impregnated Dressing for Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection: A Meta-Análisis"

Publicaciones NO Incluidas:

- Lai N.M., Taylor J.E., et al (2016) "Antimicrobial dressings for the prevention of catheter-related infections in newborn infants with central venous catheters" – Brevemente, esta revisión sistemática Cochrane tuvo el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los apósitos antimicrobianos en la reducción de las infecciones relacionadas a CVC en neonatos. Este estudio no fue incluido por no cumplir con los criterios de población PICO.

Ensayos Clínicos Aleatorizados

Publicaciones Incluidas:

- Biehl L.M., Huth A., et al. (2016) "A randomized trial on chlorhexidine dressings for the prevention of catheter-related bloodstream infections in neutropenic patients"
- Timsit J.F., Mimoz O., et al. (2012) "Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Dressing and Highly Adhesive Dressing for Preventing Catheter-related Infections in Critically Ill Adults"
- Timsit J., F., Schwebel C., et al. (2009) "Chlorhexidine-Impregnated Sponges and Less Frequent Dressing Changes for Prevention of Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults"

Publicaciones NO incluidas:

- Pedrolo E., Danski M.T.R., et al (2014) "Chlorhexidine and gauze and tape dressings for central venous catheters: a randomized clinical trial" – Este ECA realizado en Brazil incluyó a 43 pacientes y tuvo como objetivo comparar la eficacia del AGC respecto al uso de gasa estéril y cinta adhesiva para la prevención de ITS asociadas al uso de CVC. En cuanto a seguridad, este ECA evaluó el desenlace de reacciones adversas cutáneas. No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de ITS relacionadas al uso de CVC ($p=0.517$) entre los pacientes intervenidos con AGC y aquellos intervenidos con gasa estéril y cinta adhesiva. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a las reacciones adversas cutáneas ($p=0.3774$), sin embargo, se reportó un caso de reacción alérgica cutánea severa que requirió la remoción del AGC y el retiro del paciente del estudio. Aunque en EsSalud se cuentan con gasas estériles y cinta adhesiva, las cuales son utilizadas algunas veces para cubrir los sitios de inserción de los CVC, este estudio no fue incluido por no cumplir con el criterio de comparador de la pregunta PICO (TABLA 1).



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2017) "Updated Recommendations on the Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressings for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections" (Lii et al. 2017)

Como ya se ha mencionado anteriormente, las recomendaciones publicadas en esta GPC forman parte de una actualización de la evidencia científica producida desde la publicación de la GPC del 2011 hasta el año 2017. Estas nuevas recomendaciones reemplazan solo las dos recomendaciones hechas en la anterior GPC sobre el uso de AGC (recomendaciones 12 y 13) (O'Grady, Dellinger, and Lipsett 2011).




De relevancia para la pregunta PICO, esta GPC recomienda el uso de AGC aprobados por la FDA con indicación clínica para reducir la CRBSI o CLABSI en pacientes adultos portadores de CVC o catéteres arteriales (Categoría IA¹⁷). Estas guías no mencionan entre sus recomendaciones el uso de ANM para la población de interés.

Esta recomendación se basa en cinco ECAs que son catalogados por los autores de esta GPC como "evidencia de alta calidad" y con "bajo riesgo de sesgo". Cuando se recurrió a revisar los estudios primarios que conforman el sustento para esta recomendación, se observaron importantes limitaciones las cuales se describen a continuación.


Uno de los ECAs incluidos aleatorizó 465 pacientes a tres grupos: CVC estándar, CVC estándar + AGC y CVC impregnados con plata. Se registraron 9 (5.8%) ocurrencias de CRBSI en el grupo de los CVC estándar, 6 (4%) ocurrencias en el grupo de CVC + AGC y 7 (4.4%) en el grupo de los CVC impregnados con plata. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de CVC + AGC y el grupo de CVC

¹⁷ IA: recomendación fuerte basada en evidencia de alta-moderada calidad, sugerente de beneficios (o daños) clínicos netos para el paciente (Umscheid, Agarwal, and Brennan n.d.)

estándar con respecto a los riesgos de ocurrencia de CRBSI (HR=0.65; 95% IC 0.231-85; p=0.42). Finalmente, este estudio fue terminado antes de completar el reclutamiento para alcanzar un poder de 80%. Según los autores, la terminación del estudio fue debido a la baja tasa de reclutamiento de pacientes durante los últimos 6 meses, lo cual conllevaba un riesgo inminente de prolongar el estudio más allá de los recursos disponibles sin garantías de llegar al número de pacientes programados (Arvaniti et al. 2012). Debido al bajo número de eventos registrados y a un poder insuficiente, no se tiene evidencia para elaborar conclusiones acerca de la eficacia del AGC para la reducción del riesgo de ocurrencia de CRBSI.



Otro de los ECAs tuvo un diseño secuencial y fue no ciego. Este estudio aleatorizó 601 pacientes portadores de CVC al uso de AGC o ANM. Después de dos análisis interinos (en intervalos de tiempo no especificados) se reportaron incidencias de CRBSI de 6.3% para el grupo AGC y 11% para el grupo ANM, así como una disminución de riesgo de CRBSI estadísticamente significativa con el uso de AGC (RR=0.54; IC 0.31-0.94; p=0.016). Es así que este estudio es terminado tempranamente después del segundo análisis interino concluyendo que el uso de AGC disminuye significativamente el riesgo de ocurrencia de CRBSI en comparación con el ANM (Ruschulte et al. 2009). Este estudio posee la gran limitación de tener un diseño secuencial que permite la interrupción anticipada, el cual tiene el riesgo de incrementar la probabilidad de error Tipo 1 condicionando una sobre-estimación del efecto reportado. (Coffey and Kairalla 2008) Con todo esto, este estudio fue además no ciego, tanto para los pacientes como para los médicos y enfermeras que laboraron en la UCI, lo cual incrementa aún más el sesgo introducido por su diseño. Por lo tanto, la validez de este estudio se ve comprometida y sus resultados deben ser tomados de una manera exploratoria.



Un tercer ECA aleatorizó a 32 pacientes a AGC o ANM. Tan solo se reportó una ocurrencia de CRBSI en el grupo intervenido con AGC y ninguna en el grupo intervenido con ANM (p=no reportado). No se reportó ningún tipo de efecto adverso sistémico ni cutáneo. El pequeño tamaño de muestra y el escaso número de eventos observados en este estudio no permiten conocer si existen verdaderamente diferencias entre el AGC y ANM respecto al desenlace de interés. Por lo tanto, este estudio difícilmente contribuye a la formulación de recomendaciones acerca del uso de AGC para la población de interés (Roberts and Cheung 1998).

Los otros dos ECAs (Timsit et al. 2009, 2012) serán desarrollados más adelante. Brevemente, éstos fueron los estudios más grandes incluyendo más de 1000 pacientes cada uno. Ambos estudios fueron realizados por la misma institución con fondos de investigación proporcionados por la compañía fabricante de los AGC (3M Company, Francia). Con la finalidad de conseguir suficiente poder estadístico, estos estudios incluyeron pacientes portadores de CVC y pacientes portadores de catéteres arteriales. Ambos estudios estuvieron diseñados con poder suficiente para detectar diferencias en su desenlace primario: la colonización de catéter, mientras que la tasa de CRBSI fue un desenlace secundario. Ambos estudios no fueron ciegos para el paciente, ni los

investigadores ni el staff clínico; sin embargo, el personal de laboratorio y los evaluadores de desenlaces sí permanecieron ciegos. Uno de los estudios reportó que el uso de AGC reduce significativamente el riesgo de CRBSI (HR= 0.24; 95% IC 0.09-0.65; p=0.005) respecto al uso de ANM (Timsit et al. 2009). De manera similar, el otro estudio reportó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de CRBSI con el uso de AGC (HR=0.402; 95 IC 0.186-0.868; p=0.02) respecto al uso de ANM (Timsit et al. 2012)

En cuanto a desenlaces de seguridad, sólo los dos estudios descritos en el párrafo anterior evaluaron eventos adversos usando un sistema de clasificación estándar (Puntajes de acuerdo al sistema del Grupo Internacional de Investigación de la Dermatitis de Contacto, ICDRG). Uno de los estudios reportó que la ocurrencia de dermatitis de contacto severa fue significativamente mayor en el grupo intervenido con AGC (1.49% vs. 1.02%; p=0.02) (Timsit et al. 2009). El otro estudio reportó que las tasas de dermatitis de contacto severas que requirieron la remoción del CVC o catéter arterial fueron estadísticamente más frecuentes en los pacientes intervenidos con AGC en comparación con aquellos intervenidos con ANM (1.1% vs. 0.29%; p=0.0001) (Timsit et al. 2012). Ningún estudio reportó la ocurrencia de complicaciones sistémicas.

De acuerdo a lo publicado en esta GPC, los autores consideraron los desenlaces de CRBSI e infecciones relacionadas al catéter como críticos para la toma de decisiones, mientras que los eventos adversos relacionados con el uso de AGC fueron considerados desenlaces importantes. Sin embargo, la recomendación dada por esta guía es discrepante con el cuerpo de evidencia del cual proviene su sustento. De acuerdo a lo descrito, dos de cinco ECAs en los que se basa la recomendación de esta GPC no han demostrado diferencias estadísticamente significativas para la reducción de riesgo entre los grupos intervenidos con AGC respecto al ANM. Más aún, otros dos de estos cinco ECAs han demostrado de manera estadísticamente significativa una mayor ocurrencia de eventos adversos cutáneos en los pacientes intervenidos con AGC respecto al ANM.

National Health Service (NHS) (2014) "EPIC3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England" (Loveday et al. 2014)

Esta es la GPC nacional para prevenir IAAS en Inglaterra y se encuentra financiada por el Departamento de Salud de ese país. El objetivo de esta GPC es describir medidas clínicamente efectivas que puedan ser implementadas por los trabajadores de salud para prevenir infecciones en los centros hospitalarios.

De relevancia para el presente documento, el NHS recomienda el uso de un apósito estéril, transparente y semipermeable para cubrir el sitio de inserción del catéter

intravascular (Clase D¹⁸). Del mismo modo, recomienda considerar el uso de gasa estéril si el paciente tiene sudoración profusa o si el sitio de inserción se encuentra sangrando o supurando (Clase D). En cuanto al uso de AGC, esta GPC recomienda considerar el uso de AGC en pacientes adultos portadores de CVC como una estrategia para reducir CBRSI si es que las tasas permanecen altas a pesar de adherencia a las medidas de prevención básicas (Clase B¹⁹).

Esta GPC ha sido basada en la GPC del 2011 elaborada por la CDC (O'Grady, Dellinger, and Lipsett 2011), y en un ECA identificado de forma independiente por el NHS (Timsit et al. 2012) el cual ya ha sido descrito brevemente en párrafos anteriores y será descrito en detalle en secciones posteriores.

Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2014) "Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update" (Marschall et al. 2014)

El objetivo de esta GPC fue de resaltar las recomendaciones prácticas para ayudar a los hospitales y UCIs a implementar y priorizar sus esfuerzos preventivos contra las CLABSI²⁰.

De relevancia para este documento, esta GPC recomienda de manera muy sucinta utilizar AGC en situaciones especiales en pacientes portadores de CVC. Esta recomendación es colocada dentro de la categoría "enfoques especiales" donde se señala que se debe realizar una evaluación del riesgo de CLABSI antes de considerar la implementación de estas prácticas, así como también se deben considerar los potenciales eventos adversos y costos de implementación.

En general, estos "enfoques especiales" se recomiendan para centros hospitalarios en los cuales las tasas de CLABSI permanecen inaceptablemente altas a pesar de la implementación de prácticas básicas basadas en evidencia para controlar CLABSI²¹. Estos "enfoques especiales" no estarían indicados para centros hospitalarios en los cuales las metas de reducción de CLABSI vienen siendo cumplidas.

Volviendo a la recomendación, ésta GPC basa su sustento en la extrapolación de seis estudios (cinco ECAs de baja calidad y un meta-análisis) que incluyen poblaciones heterogéneas. Dos ECAs fueron realizados exclusivamente en pacientes neonatos y

¹⁸ Evidencia proveniente de estudios no analíticos (i.e. series de casos), u opiniones de expertos. También se considera evidencia extrapolada de revisiones sistemáticas o estudios observacionales de alta calidad (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2015)

¹⁹ Evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o estudios observacionales de alta calidad que son directamente aplicables a la población objetivo. También se considera evidencia extrapolada de revisiones sistemáticas y ECAs de alta calidad con bajo riesgo de sesgo (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2015).

²⁰ Esta GPC utiliza el término CLABSI en lugar de CRBSI para referirse a las ITS relacionadas al uso de CVC.

²¹ Una lista completa de las Prácticas Básicas para prevenir y controlar CLABSI recomendadas por la SHEA/IDSA puede encontrarse en el manuscrito de publicación de esta GPCO (p. S91-S93)

pediátricos (Garland et al. 2001; Levy et al. 2005) mientras que otros dos estudios (un meta-análisis y un ECA) no fueron realizados en pacientes portadores de CVC si no en pacientes portadores de catéteres epidurales (Ho and Litton 2006) y catéteres de hemodiálisis (Camins et al. 2010) Finalmente, tan solo dos estudios fueron realizados en pacientes adultos portadores de CVC los cuales ya han sido descritos en secciones anteriores. Brevemente, uno de ellos fue un ECA con diseño secuencial, no ciego y terminado tempranamente (Ruschulte et al. 2009). El otro fue un estudio que incluyó tanto a pacientes portadores de CVC como a pacientes portadores de catéteres arteriales para poder conseguir poder suficiente y reportó un incremento estadísticamente significativo de dermatitis de contacto en aquellos pacientes asignados al grupo de AGC (Timsit et al. 2009). Este último estudio será descrito de manera detallada más adelante.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2012) "Healthcare-associated infections: prevention and control in primary and community care" (National Institute for Health and Care Excellence 2012)

Esta GPC recomienda el uso de un apósito estéril semipermeable para cubrir el sitio de inserción de los catéteres intravasculares. Recomienda también utilizar gasa estéril cubierta con un apósito semipermeable transparente sólo si el paciente tiene sudoración profusa o si el sitio de inserción del dispositivo se encuentra sangrando o supurando. Cuando se haya usado una gasa estéril, se recomienda cambiarla cada 24 horas o incluso con mayor frecuencia si se encuentra mojada y reemplazarla con un apósito estéril semipermeable tan pronto como sea posible. No se mencionan en esta guía recomendaciones acerca del uso de AGC. Esta GPC para cubrir la zona de inserción de los catéteres intravasculares.

Esta GPC fue revisada en el año 2017 encontrándose nueva evidencia concerniente al uso de AGC. No obstante, se determinó que la nueva evidencia científica no tiene influencia significativa sobre las recomendaciones existentes para la prevención de ITS asociadas a catéteres intravasculares, por lo que se decidió no actualizar esta GPC.

ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) "The 3M Tegaderm CHG IV securement dressing for central venous and arterial catheter insertion sites"¹⁰² (Jenks et al. 2016)

De relevancia para la pregunta PICO, esta ETS elaborada por NICE concluye que la evidencia científica revisada muestra que el uso de AGC ofrece una mejor protección

¹⁰² Las guías de tecnologías médicas elaboradas por NICE evalúan tecnologías específicas notificadas a NICE por las compañías (fabricantes o comercializadoras). El caso se revisa en base al estudio de la evidencia presentada por las compañías y el asesoramiento de un comité de expertos (Jenks et al. 2016)

contra la ocurrencia de CRBSI respecto al uso de ANM. Por lo tanto, recomienda el uso de AGC en pacientes adultos portadores de CVC o catéteres arteriales.

Éstas conclusiones son basadas en un solo ECA (Timsit et al. 2012) presentado por la compañía (3M Healthcare) y aprobado por un Centro de Evaluación Externa designado por NICE. Éste estudio ya ha sido descrito en párrafos anteriores y será descrito en detalle más adelante. Brevemente, se trata de un ECA multicéntrico, auspiciado por 3M, realizado en 12 UCIs de Francia que incluyó un total de 1879 pacientes portadores de CVC y catéteres arteriales. Se reportaron reducciones de riesgo de CRBSI estadísticamente significativas para los pacientes intervenidos con AGC respecto a los que fueron intervenidos con ANM. En cuanto a reacciones adversas, se reportó que la ocurrencia de dermatitis de contacto severa fue significativamente más alta en el grupo intervenido con AGC.

El modelo económico realizado como parte de esta ETS estima que los costos de implementación de esta tecnología se encuentran en relación inversa a la tasa de incidencia de CRBSI del sistema de salud, por lo que el AGC puede generar ahorros en los costos de atención por paciente cuando las tasas basales son al menos 1.48 por días catéter, mientras que puede generar pérdidas cuando las tasas basales de CRBSI son menores, especialmente por debajo de 0.24 días catéter.


iii. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Ullman A.J., Cooke M.L., et al. (2015) "Dressings and securement devices for central venous catheters (Review)" (Ullman et al. 2015)


El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis Cochrane fue comparar la eficacia de los distintos tipos de apósitos disponibles para el recubrimiento de los sitios de inserción de CVCs en términos de CRBSI, colonización del catéter, colonización de la piel, irritación de la piel, fallas en la fijación del catéter y mortalidad. Se incluyeron 22 ECAs que evaluaron nueve tipos diferentes de apósitos en la población adulta y pediátrica. De estos estudios, cinco ECAs compararon el AGC con ANM.

De relevancia para la pregunta PICO de esta ETS, este meta-análisis no reporta una reducción de riesgo estadísticamente significativa para la ocurrencia de CRBSI (RR=0.65; 95% IC 0.40-1.05; p=0.08). Este resultado es correspondiente al efecto agrupado de los cinco ECAs que compararon AGC con ANM. Con este resultado no puede afirmarse que los AGC reducen el riesgo de CRBSI respecto a los ANM. Los autores de este meta-análisis, calificaron el cuerpo de evidencia que conforma este resultado como de moderada calidad y rebajaron la confianza por imprecisión²³.

²³ Esta estimación de confianza en los resultados obtenidos del cuerpo de evidencia fue realizada de acuerdo con la metodología GRADE (Guyatt et al. 2008)



Los estudios que conforman el cuerpo de evidencia que da origen a este resultado son ECAs que ya se han descrito en secciones anteriores (Arvaniti et al. 2012; Ruschulte et al. 2009; Garland et al. 2001; Timsit et al. 2009, 2012). Estos estudios presentan importantes sesgos y limitaciones a nivel individual. Como ya se ha mencionado, uno de los ECAs fue terminado prematuramente por no haber podido completar el reclutamiento de pacientes en el tiempo programado y finalmente reportó no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de CRBSI entre el uso de AGC respecto ANM (Arvaniti et al. 2012). Otro de los ECAs tuvo un diseño secuencial y reportó dos análisis interinos (con intervalos de tiempo no especificados). Durante el primer análisis interino no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de AGC y el grupo ANM por lo que el estudio continuó. El segundo análisis interino reportó diferencias con significancia estadística que favorecieron al uso de AGC, por lo que el estudio fue detenido (Ruschulte et al. 2009). El tercer ECA fue realizado exclusivamente en la población de neonatos y no contribuye directamente a responder de manera directa la pregunta PICO (Garland et al. 2001). Los otros dos ECAs fueron estudios que demostraron diferencias estadísticamente significativas para la ocurrencia de CRBSI entre el uso de AGC y ANM; sin embargo, el desenlace primario de ambos estudios fue la colonización del catéter y no la tasa de incidencia de CBRSI. Más aún, los pacientes incluidos en estos ECAs fueron pacientes portadores de catéteres arteriales además de pacientes portadores de CVC (Timsit et al. 2009, 2012).



Por otro lado, el riesgo de sesgo del cuerpo de evidencia que conforma el efecto agrupado de este meta-análisis es de "alto riesgo". Los estudios fueron no ciegos al paciente, ni a los médicos ni enfermeras de la UCI. En el mejor de los casos, dos estudios reportaron ciego para los evaluadores de desenlace (personal de laboratorio encargado de procesar los hemocultivos). Los métodos para preservar el ocultamiento de la asignación no son mencionados en ninguno de los cinco ECAs. La notificación selectiva de los desenlaces no queda clara para 3 de los 5 estudios pues no se menciona haber explorado desenlaces de seguridad como dermatitis u otras reacciones sistémicas a la clorhexidina. En ese sentido, existe una discrepancia con los autores de este meta-análisis en cuanto a la estimación de la calidad de la evidencia, pues basados en las limitaciones descritas en este documento, el cuerpo de evidencia aquí presentado es de baja (y no moderada) calidad.

Finalmente, en base a estos resultados, no queda claro si existen verdaderamente diferencias en las tasas de CBRSI entre los pacientes intervenidos con AGC respecto a aquellos intervenidos con ANM. Por lo tanto, no se dispone de evidencia para poder concluir en este estudio que el uso de AGC confiera algún tipo de beneficio, en cuanto a reducción de CRBSI respecto al ANM.

Safdar N., O'Horo J., et al. (2014) "Chlorhexidine-Impregnated Dressing for Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection: A Meta-Analysis" (Safdar et al. 2014)

Este meta-análisis tuvo como objetivo evaluar la eficacia del AGC para la prevención de CRBSI y colonización de CVC. Los estudios incluidos fueron ECAs que comparasen el AGC con ANM (a excepción de un estudio que no utilizó ningún apósito). Este estudio incluyó 9 ECAs de los cuales dos fueron realizados en niños mientras que siete fueron realizados exclusivamente en adultos.

De relevancia para la presente ETS, este estudio reporta el efecto agrupado para el desenlace de CRBSI obtenido de cinco ECAs realizados en adultos (RR= 0.45; 95% IC 0.28-0.72; p=no reportado). Estos resultados muestran una reducción numérica del riesgo de CRBSI asociado al uso de AGC en comparación con ANM. No obstante, los estudios de los cuales deriva este resultado tienen importantes limitaciones.

Uno de los ECAs fue realizado una población heterogénea en cuanto al tipo de catéter utilizado, pues se incluyeron pacientes adultos portadores de CVC, portadores de catéteres arteriales pulmonares y portadores de catéteres arteriales periféricos (D. G. Maki and Mermel 2000). Este estudio reportó una reducción del riesgo de desarrollar CRBSI (RR=0.38; 95% IC 0.16-0.89; p=no reportado) para los pacientes intervenidos con AGC. En otro de los ECAs la información fue insuficiente para poder inferir conclusiones acerca del desempeño del AGC, pues se reportó tan solo una ocurrencia de CRBSI en el grupo intervenido con AGC y ninguna en el grupo intervenido con ANM (p=no reportado) (Roberts and Cheung 1998). Los tres ECAs restantes que contribuyeron a este efecto agrupado son estudios con severas limitaciones metodológicas y conflictos de interés los cuales serán descritos en detalle en secciones posteriores de este documento (Timsit et al. 2009; Arvaniti et al. 2012; Timsit et al. 2012). En cuanto a los desenlaces de seguridad, no se realizó un meta-análisis si no una descripción narrativa de los hallazgos. De relevancia para esta ETS, solo dos estudios cuantificaron la ocurrencia de dermatitis severa en la población adulta (Timsit et al. 2009, 2012) encontrando de manera estadísticamente significativa una mayor ocurrencia de dicha complicación en los pacientes intervenidos con AGC.

La gran limitación de los resultados presentados por este meta-análisis radica en la heterogeneidad de la población estudiada. Si bien los cinco ECAs tomados en cuenta para la estimación del efecto agrupado realizan la comparación de AGC y ANM; estos ECAs incluyen a pacientes portadores de catéteres arteriales pulmonares, catéteres arteriales periféricos y CVC. Esto es particularmente importante pues como se ha visto anteriormente, los CVC tienen los riesgos más altos de ocurrencia de CRBSI entre todos los tipos de líneas centrales y las líneas arteriales se encuentran asociadas con un menor riesgo (Dennis G. Maki, Kluger, and Crnich 2006).

Los estudios incluidos se han descrito brevemente en secciones anteriores y se ha evidenciado que presentan también limitaciones sustanciales de calidad y alto riesgo de sesgo a nivel individual. Por todo esto, los resultados presentados por este meta-análisis tienen una escasa validez y no se constituyen como evidencia suficiente para poder concluir que el uso de AGC confiera algún tipo de beneficio, en términos de reducción de CRBSI.

iv. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Biehl L.M., Huth A., et al. (2016) "A randomized trial on chlorhexidine dressings for the prevention of catheter-related bloodstream infections in neutropenic patients" (Biehl et al. 2016)

Este estudio no ha sido incluido en ninguna GPC ni meta-análisis descritos en las secciones anteriores. Se trata de un ECA multicéntrico realizado en 10 departamentos de hematología en Alemania. Este ECA responde directamente a la pregunta PICO de esta ETS. Se incluyeron 630 pacientes neutropénicos portadores de CVC los cuales fueron aleatorizados a recibir AGC o ANM. El desenlace primario fue la incidencia de CRBSI definitiva dentro de los primeros 14 días de colocación del catéter (dCRBSI14). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las incidencias de dCRBSI14 para ambos grupos. La incidencia de dCRBSI14 fue de 2.6% (8/307) en el grupo intervenido con AGC y de 3.9% (12/206) en el grupo intervenido con ANM ($p=0.375$). En cuanto a seguridad, se evaluó la frecuencia reacciones en la piel y tejidos blandos que causarían intolerancia al apósito utilizado. Se encontró que dichas frecuencias fueron comparables entre ambos grupos de pacientes (12.4% para el grupo con AGC y 11.8% para el grupo con ANM; $p=0.901$). En relación a los desenlaces secundarios, este estudio no reportó diferencias significativas en cuanto a la mortalidad general (6.2% vs. 5.6%, $p=0.864$) ni en cuanto a la sepsis relacionada a dCRBSI14 (0.7% vs. 0.7%; $p=1$).

Este estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta secuencial permisivo de terminación temprana por futilidad o beneficio. Inicialmente se calculó un tamaño de muestra de 1190 pacientes para alcanzar un poder de 80% para el desenlace primario dCRBSI14. Se realizó un análisis interino cuando se hubieron reclutado 630 pacientes y se decidió terminar el estudio tempranamente debido a que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace primario entre los grupos de estudio. Debido a la terminación temprana de este estudio, no se pudo alcanzar el poder estadístico necesario para detectar diferencias significativas entre AGC y ANM para el desenlace dCRBSI14, sin embargo, se estimó que no se alcanzarían diferencias significativas incluso después del reclutamiento de otros 630 pacientes, lo cual haría un total de 1260 pacientes, un número por encima del tamaño de muestra calculado inicialmente. En ese sentido, este estudio cumple con los parámetros correctos de terminación temprana por futilidad.

Las fortalezas de este estudio radican en su naturaleza multicéntrica, un seguimiento clínico hasta 14 días después de retirado o cambiado el CVC, y una concordancia entre los desenlaces establecidos en el protocolo y los desenlaces reportados en el manuscrito. Las limitaciones de este estudio fueron la falta de cegamiento de los pacientes y staff hospitalario, el financiamiento del estudio por el fabricante del AGC (3M) y las relaciones laborales y académicas de dos de los autores con el fabricante del AGC (3M).

Timsit J.F., Mimoz O., et al. (2012) "Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Dressing and Highly Adhesive Dressing for Preventing Catheter-related Infections in Critically Ill Adults" (Timsit et al. 2012)

Se trata de un ECA multicéntrico realizado en 12 UCIs de 11 hospitales de Francia que aleatorizó a 1879 pacientes (4163 catéteres) a uno de tres grupos: AGC, ANM altamente adhesivo y ANM estándar con un esquema de asignación desigual 4:2:2. Los pacientes incluidos fueron portadores tanto de CVC como de catéteres arteriales. El seguimiento fue de 48 horas después de la remoción del catéter o el alta de la UCI.

No se encontró un protocolo publicado para este estudio, pero de acuerdo al manuscrito, este estudio tuvo como desenlace primario *la tasa de colonización de catéter para los ANM altamente adhesivos respecto a los ANM estándar y la tasa de infecciones mayores relacionadas a catéter (CRI) para los AGC respecto a los apósitos sin clorhexidina (ANM altamente adhesivo y ANM estándar)*, mientras que los desenlaces secundarios fueron *la tasa de recambio de los apósitos debido a despegue, CRBSI y colonización de la piel*. De acuerdo a la página web clinicaltrials.gov, el desenlace primario fue el *riesgo de infecciones de catéter entre el AGC y los apósitos sin clorhexidina (ANM altamente adhesivo y ANM estándar)*, mientras que los desenlaces secundarios fueron *despegue del apósito, colonización del catéter, CRBSI, colonización de la piel al retirar el catéter y costos* (ClinicalTrials.gov 2013). De esta manera se puede constatar que tanto el desenlace primario como los desenlaces secundarios reportados en el manuscrito no coinciden con los previamente planificados en el protocolo publicado en clinicaltrials.gov.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 1), este estudio realizó un análisis por intención a tratar y reportó los siguientes resultados para el desenlace CRBSI, sin embargo, cabe mencionar que este desenlace no fue considerado un desenlace primario para este estudio:

TABLA 3. Estimación de tasa de incidencia y hazard ratio (cociente de riesgo) para CRBSI.

Desenlace	Apósitos sin clorhexidina (ANM altamente adhesivo y ANM estándar) vs. AGC (941 pacientes/2035 catéteres vs. 938 pacientes/2108 catéteres)
CRBSI	
Incidencia (por 1000 días catéter)	1.3 vs. 0.5
Hazard Ratio	0.402 (0.186 – 0.868); p=0.02

Fuente: Timsit et al. 2012



Basados en la TABLA 3, este estudio reporta una reducción de riesgo de CRBSI de 60% cuando se utilizan los AGC en comparación con los ANM (altamente adhesivo y estándar). Sin embargo, hay consideraciones que deben tomarse en cuenta al leer estos resultados:

- La unidad de análisis fue el catéter y no los pacientes. El manuscrito reporta que, de los 4163 catéteres incluidos, tan solo 651 catéteres fueron revisados de manera ciega por los evaluadores de desenlace. De estos 651 catéteres, 291 requirieron que los evaluadores de desenlace recurrieran a los investigadores (quienes no se encontraban ciegos) para clarificación.
- Este estudio basa sus resultados en un análisis de supervivencia, lo cual quiere decir que cuantifica los individuos (o en este caso catéteres) libres de desenlace (CRBSI) tanto en el grupo AGC como en el grupo ANM (altamente adhesivo y estándar) en un distintos puntos de tiempo y reporta una comparación entre ellos. Esta comparación denominada cociente de riesgo o hazard ratio (HR), es una única medida promedio a lo largo de la duración del estudio. Sin embargo, las medidas de HR son enteramente dependientes del tiempo de seguimiento de los pacientes. Se ha documentado que en ensayos clínicos que evalúan intervenciones terapéuticas, cuando el tiempo de seguimiento es muy corto, el HR podría llegar a sobre-estimar la medida de efecto, mientras que con tiempos muy largos, el HR podría llegar al punto de no diferencia (es decir 1) (Hernán 2010). En este caso, tenemos un periodo de seguimiento de 48 horas arbitrariamente designado por los investigadores, mientras que, en otros ECA, los tiempos de seguimiento han sido de 14 días sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Biehl et al. 2016).

Continuando con el análisis de los resultados, en el material suplementario, los autores presentan los resultados de un análisis *post hoc* donde analizan los resultados de acuerdo al tipo de catéter.

TABLA 4. Estimación de tasa de incidencia y hazard ratio (cociente de riesgo) para CRBSI por tipo de catéter.

Desenlace	CVC	Catéter arterial
	Apósitos sin clorhexidina (ANM altamente adhesivo y ANM estándar) vs. AGC (772 pacientes/catéteres vs. 759 pacientes/980 catéteres)	Apósitos sin clorhexidina (ANM altamente adhesivo y ANM estándar) vs. AGC (852 pacientes/1073 catéteres vs. 814 pacientes/1128 catéteres)
CRBSI		
Incidencia (por 1000 días catéter)	1.5 vs. 0.6	1 vs. 0.5
Hazard Ratio	0.296 (0.095-0.922); p=0.036	0.513 (0.151 – 1.740); p=0.284

Fuente: Timsit et al. 2012

Basados en la TABLA 4, podemos observar el resultado del análisis por subgrupo realizados de manera *post hoc*, esto quiere decir, que éste es un análisis que no se encontraba planificado inicialmente cuando se diseñó el estudio. De relevancia para la pregunta PICO de esta ETS, encontramos un análisis realizado por tipo de catéter. Respecto a esta tabla, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Vemos como al separar los resultados por CVC y catéter arterial, se pierde la significancia estadística para este último grupo de pacientes. Esto podría explicarse porque los catéteres arteriales tienen una menor asociación con la ocurrencia de CRBSI en comparación con los CVC (Dennis G. Maki, Kluger, and Crnich 2006).
- Respecto al grupo de pacientes portadores de CVC, vemos que la significancia estadística se mantiene (la reducción del HR de CRBSI favorece al uso de AGC) sin embargo, los pacientes incluidos eran portadores de más de un catéter. Esto condiciona un efecto de "cluster" o "agrupamiento" en el que, si un paciente es portador de más de un catéter, éste puede ser contado dos veces como "libre de evento" en el análisis de supervivencia. De manera particular, se observa en la TABLA 4 para los pacientes portadores de CVC, que los pacientes en el grupo de AGC son portadores de más de un catéter (759 pacientes/980 catéteres), sin embargo, los pacientes en el grupo de ANM (altamente adhesivo y estándar) son portadores de tan solo un catéter por paciente.
- Si bien el manuscrito del estudio reporta haber utilizado un modelo marginal de Cox para ajustar por el efecto de "cluster", éste ajuste solo fue utilizado para el análisis de los desenlaces primarios. Los análisis *post hoc*, (TABLA 4) fueron análisis secundarios realizados después de obtener los datos y para éstos, el manuscrito reporta no haber realizado tal ajuste.

Por otro lado, es importante notar que los autores reportaron los números crudos de incidencia de CRBSI en los tres brazos del estudio (TABLA 5). Estos números señalan que la reducción de 60% de HR reportada (TABLA 3) no se traduce necesariamente en una reducción clínica de la misma magnitud cuando miramos las diferencias entre los eventos observados de CRBSI.

TABLA 5. Estimación de eventos y tasa de incidencia cruda para CRBSI entre los grupos de estudio.

Desenlace	AGC	ANM altamente adhesivo	ANM estándar
CRBSI			
Eventos	9	10	12
Incidencia (por 1000 días catéter)	0.5	0.5	0.5

Fuente: Timsit et al. 2012

En cuanto a los desenlaces de seguridad, este estudio no reportó ninguna reacción adversa sistémica a clorhexidina. Sin embargo, episodios de dermatitis severa que requirieron la remoción del apósito y discontinuación del paciente del estudio ocurrieron en 22 pacientes en el grupo de AGC (1.1 por 100 catéteres), 4 en el grupo de ANM altamente adhesivo (0.1 por 100 catéteres), y uno en el grupo ANM estándar (0.1 por 100 catéteres); $p < 0.0001$ para la comparación entre AGC y ANM (altamente adhesivo y estándar). Las diferencias observadas en estos resultados son de relevancia clínica pues los números crudos reflejan la ocurrencia por paciente y se muestra que la ocurrencia de dermatitis severa es más de cuatro veces más frecuente en aquellos pacientes en el grupo de AGC que en aquellos aleatorizados al grupo ANM (altamente adhesivo y estándar).

Finalmente, en cuanto a los riesgos de sesgo, este estudio presenta un alto riesgo de sesgo. Los factores determinantes fueron la adjudicación no ciega de eventos para la gran mayoría de catéteres, la notificación selectiva de desenlaces (pues lo reportado no concuerda con lo consignado en clinicaltrials.gov) y la realización de análisis *post hoc* no planificados inicialmente (TABLA 4). Otras consideraciones a tener en cuenta sobre este estudio son los conflictos de intereses declarados por el primer autor quien se encuentra vinculado laboralmente a la compañía fabricante de AGC, 3M Company, y ha recibido financiamiento sin restricciones para realizar proyectos de investigación de parte de esta compañía.

Timsit J., F., Schwebel C., et al. (2009) "Clorhexidine-impregnated Sponges and Less Frequent Dressing Changes for Prevention of Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults" (Timsit et al. 2009)

Este es un ECA multicéntrico realizado en 7 UCIs en cinco hospitales de Francia con un diseño factorial 2x2 no ciego a los pacientes, investigadores, ni médicos y enfermeras de la UCI, pero ciego a los evaluadores de desenlace. Se aleatorizaron 1653 pacientes

a uno de cuatro grupos de estudio: ANM + recambio de apósito cada 3 días, AGC + recambio de apósito cada 3 días, ANM + recambio de apósito cada 7 días y AGC + recambio de apósito cada 7 días. Los pacientes incluidos fueron portadores tanto de CVC como de catéteres arteriales. El seguimiento fue de 48 horas después de la remoción del catéter o el alta de la UCI.

De acuerdo a lo consignado en la página web clinicaltrials.gov el objetivo del estudio fue "determinar si un cambio de apósito cada 7 días era no inferior a un cambio de apósito cada 3 días y determinar si los AGC son efectivos en prevenir infecciones relacionadas a catéter en las UCIs". No se encontró un protocolo publicado para este estudio, pero de acuerdo al manuscrito, este estudio tuvo como desenlace primario "La colonización del catéter para evaluar no inferioridad del cambio de apósito cada 7 días comparado con el cambio cada 3 días y la tasa de infecciones relacionadas a catéter fue el criterio de evaluación primario para evaluar diferencias entre AGC y ANM" mientras que los desenlaces secundarios fueron "CRBSI, colonización de la piel y condición de la piel descrita de manera estándar por la enfermera a cargo del paciente utilizando el Sistema del Grupo de Investigación Internacional de la Dermatitis de Contacto". De acuerdo a la página web clinicaltrials.gov, los desenlaces primarios fueron dos, el primero fue "sepsis sistémica relacionada a catéter según lo definido por un panel de expertos para desenmascarar diferencias entre AGC y ANM", el segundo desenlace primario fue "Cultivo de catéter significativo $\geq 10^3$ cfu/ml para no inferioridad de cambio de apósito cada 7 días y cambio cada 3 días", mientras que los desenlaces secundarios fueron "septicemia relacionada a catéter, alergia cutánea y costos" (ClinicalTrials.gov 2016). De esta manera se puede constatar que tanto el desenlace primario como los desenlaces secundarios reportados en el manuscrito no coinciden con los previamente planificados en el protocolo publicado en clinicaltrials.gov.

De relevancia para la pregunta PICO (TABLA 1), este estudio realizó un análisis por intención a tratar y reportó los siguientes resultados para el desenlace CRBSI, sin embargo, cabe mencionar que este desenlace no fue considerado un desenlace primario para este estudio:

TABLA 6. Estimación de tasa de incidencia y hazard ratio (cociente de riesgo) para CRBSI.

Desenlace	ANM vs. AGC (819 pacientes/1825 catéteres vs. 417 pacientes/1953 catéteres)
CRBSI	
Incidencia (por 1000 días catéter)	1.3 vs. 0.4
Hazard Ratio	0.24 (0.09 – 0.65); p=0.005

Fuente: Timsit et al. 2012

De acuerdo con la TABLA 6, el uso de AGC reduce casi en ocho veces el cociente de riesgo de CRBSI en comparación con el uso de ANM. Sin embargo, hay algunas consideraciones respecto a estos resultados que se van a describir a continuación:

- Debe tenerse en cuenta que el cálculo del tamaño de muestra fue hecho basado en un poder de 80% para la no inferioridad para la comparación de las frecuencias de los cambios de apósitos (3 y 7 días). El cálculo de muestra no fue realizado para detectar diferencias significativas en cuanto a la efectividad del AGC para prevenir infecciones relacionadas a catéter respecto a ANM.
- Los pacientes incluidos fueron portadores tanto de CVC como de catéteres arteriales y los resultados pertinentes a cada tipo de catéter no han sido analizados por separado. Esto es particularmente relevante porque los riesgos de ITS asociados a catéter son diferentes entre ambos tipos de catéter. Algunos estudios han reportado que los catéteres arteriales se encuentran asociados con una menor tasa de CRBSI que los CVC (0.92 vs. 2.23 por 1000 días catéter) (Koh et al. 2008), mientras que un meta-análisis ha reportado que los catéteres arteriales tienen casi la mitad de tasa de incidencia de CRBSI en comparación con los CVC (1.4 vs. 2.9 por 1000 días catéter) (Dennis G. Maki, Kluger, and Crnich 2006). Por lo tanto, la inclusión de pacientes portadores de catéteres arteriales limita considerablemente la generalizabilidad de estos resultados para la población de interés de esta pregunta PICO (i.e. pacientes portadores de CVC).

De acuerdo a lo reportado por el manuscrito, no hubo interacción estadísticamente significativa entre las dos intervenciones de estudio (AGC vs. ANM y cambio de apósito cada 3 días vs. cada 7 días) en cuanto a la ocurrencia de CRBSI ($p=0.36$), infección relacionada a catéter ($p=0.19$) y colonización del catéter ($p=0.53$). Esto nos indicaría que la frecuencia de recambio de apósito no fue una variable que tuvo influencia en la ocurrencia de las complicaciones infecciosas (i.e. CRBSI, infección relacionada a catéter).

En cuanto a los desenlaces de seguridad, este estudio no reportó ninguna reacción adversa sistémica a clorhexidina. Sin embargo, episodios de dermatitis severa que requirieron la remoción del apósito ocurrieron en 8 pacientes en el grupo AGC (10.4 por 1000 pacientes) y no se consigna ningún reporte de estos eventos en el grupo de ANM. Las tasas de puntajes anormales (que indican dermatitis de contacto) de acuerdo al Sistema del Grupo de Investigación Internacional de la Dermatitis de Contacto fueron estadísticamente más altas en el grupo AGC (100 eventos/6720 catéteres) que en el grupo control (63 eventos/5875 catéteres) ($p=0.2$).

Los autores reportan un número necesario a tratar de 117 pacientes para prevenir un episodio de infección relacionada a catéter y estiman que el uso de AGC es costo-efectivo para su sistema de salud. Sin embargo, el análisis de la costo-efectividad de

esta intervención no toma en cuenta los gastos incurridos para el tratamiento de las dermatitis de contacto severas reportadas debido al uso de AGC.

En cuanto a los riesgos de sesgo, este estudio presenta un moderado riesgo de sesgo, siendo el factor determinante de este resultado la notificación selectiva de desenlaces (pues lo reportado no concuerda con lo consignado en clinicaltrials.gov). Según lo reportado en el manuscrito, la adjudicación de los desenlaces, fue realizada por un panel de evaluadores ciegos a la asignación de grupos. Entre otras consideraciones, se tiene que este estudio fue financiado por un fondo público otorgado por el Ministerio de Salud de Francia. Uno de los autores reportó tener vínculos laborales con la empresa fabricante de los AGC, 3M Company.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (setiembre 2018) respecto a la eficacia y seguridad del uso de AGC para prevenir las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) relacionadas al uso de catéter venoso central (CVC) en pacientes adultos, en comparación con el uso de ANM. Para este fin, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática y un proceso de selección de la evidencia hecho por pares.

Así, se han incluido cuatro GPC que proveen recomendaciones acerca del uso de AGC y ANM para la prevención de CRBSI en pacientes adultos portadores de CVC, una ETS dos meta-análisis y tres ECAs que responden a la pregunta PICO (TABLA 1)

Se encuentran recomendaciones heterogéneas entre las GPC incluidas. Solo una de las cuatro GPC (Lii et al. 2017) provee una recomendación de categoría IA para el uso de AGC en pacientes adultos portadores de CVC. Esta recomendación, sin embargo, se encuentra sustentada por ECAs de muy baja calidad metodológica con altos riesgos de sesgo. Otra de las GPC (Loveday et al. 2014) recomienda utilizar el AGC como estrategia adicional para reducir las tasas de CRBSI si es que éstas permanecen altas a pesar de haber adherencia a las estrategias básicas de bioseguridad. La tercera GPC (Marschall et al. 2014) ofrece recomendaciones similares a la anterior y especifica que el uso de AGC debe reservarse para "enfoques especiales" destinados a disminuir tasas altamente persistentes de CRBSI; no obstante, la evidencia que sustenta esta recomendación también tiene limitaciones importantes y proviene en parte de estudios realizados en una población bastante heterogénea (pacientes pediátricos y pacientes adultos portadores de otros tipos de catéteres). Finalmente, la cuarta GPC no menciona el uso de AGC para la prevención de CRBSI en pacientes portadores de CVC, por el contrario, esta guía recomienda el uso de ANM (apósito estéril semipermeable) para cubrir el sitio de inserción de los catéteres intravasculares (National Institute for Health and Care Excellence 2012). Por lo tanto, las recomendaciones para el uso de AGC en la prevención de CRBSI no se basan en estudios clínicos de buena calidad que hayan podido demostrar una superioridad robusta del AGC por sobre el ANM. Las GPC aquí



incluidas, muestran una tendencia a reservar el uso de AGC para cuando otras medidas de prevención básicas no han tenido éxito en reducir las tasas de CRBSI.

En cuanto a la ETS incluida (Jenks et al. 2016), existe una única recomendación de utilizar el AGC en pacientes adultos portadores de CVC para la reducción de riesgo de CRBSI sin mencionar el uso de ANM. Sin embargo, esta ETS fue realizada a pedido de la compañía fabricante del AGC bajo estudio y se sustenta en un único ECA financiado por esta misma compañía (Timsit et al. 2012). Este ECA ha sido descrito al detalle en secciones anteriores. Brevemente se puede concluir que las reducciones del cociente de riesgo (*hazard ratio*) observadas con el uso de AGC respecto al uso de ANM, no parecen correlacionarse con una reducción clínica de magnitud importante (evidenciada por el conteo de eventos de CRBSI). Así también, el número crudo de eventos adversos observados fue estadísticamente más frecuente en el grupo intervenido con AGC. Basados en estas observaciones, el balance riesgo beneficio no favorece de manera sólida el uso de AGC por sobre el uso de ANM para la prevención de CRBSI.

En relación a los dos meta-análisis incluidos, ambos son estudios que incluyen ECAs de baja calidad metodológica, con altos riesgos de sesgo y alta heterogeneidad. Más aún, estos dos meta-análisis tienen resultados discrepantes en cuanto a un mismo desenlace, pues uno de ellos no reporta diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de CRBSI en pacientes intervenidos con AGC respecto de aquellos intervenidos con ANM (Ullman et al. 2015); mientras que otro reporta diferencias estadísticamente significativas que favorecen el uso de AGC por sobre el uso de ANM (Safdar et al. 2014). Con todo esto, la validez de estos estudios y la confianza en sus resultados es bastante baja. Es así que no se tiene evidencia robusta ni confiable que pueda sustentar que el uso de AGC confiera algún beneficio en términos de reducción de CRBSI a los pacientes adultos portadores de CVC en comparación al uso de ANM.

Respecto a los tres ECAs incluidos, éstos también presentan resultados discrepantes. El ECA más reciente no encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes intervenidos con AGC respecto al grupo intervenido con ANM para la reducción de CRBSI. Este estudio tuvo un diseño secuencial y cumplió con los parámetros correctos de terminación temprana por futilidad. Se decidió terminar el estudio tempranamente debido a que no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de incidencia de CRBSI entre los grupos de estudio (AGC vs. ANM), estimándose que no se alcanzarían diferencias significativas incluso después del reclutamiento del doble de pacientes con los que se contaba en ese momento (Biehl et al. 2016). Los otros dos ECAs incluidos fueron realizados por el mismo grupo de investigadores en los años 2009 y 2012 (Timsit et al. 2009, 2012). Ambos estudios presentaron resultados que favorecían el uso de AGC por sobre el uso de ANM para la prevención de ITS asociado a CVC. Estos resultados fueron presentados como reducciones significativas de los cocientes de riesgo (*hazard ratio*), no obstante, se ha visto que éstas reducciones de cocientes no necesariamente reflejaron una reducción importante en el número crudo de eventos de CRBSI entre los grupos intervenidos con AGC y ANM. Por otro lado, la validez y extrapolación de los resultados de estos estudios se encuentra disminuida debido a

importantes factores como la adjudicación no ciega de desenlaces, la inclusión de pacientes portadores de catéteres arteriales (asociados con un menor riesgo de CBRSI en comparación con los CVC) y la notificación selectiva de los resultados. Respecto a los desenlaces de seguridad, los tres ECAs incluidos en esta revisión coinciden en reportar mayores frecuencias (números crudos de eventos) de ocurrencia de dermatitis severa en los pacientes intervenidos con AGC respecto a aquellos intervenidos con ANM. En base a estas observaciones no se puede concluir que el uso de AGC confiera un beneficio clínicamente relevante para la prevención de CBRSI respecto al uso de ANM, en cambio, son preocupantes los reportes consistentes de una mayor ocurrencia de efectos adversos con AGC.

De esta manera, se puede evidenciar que la principal limitación del cuerpo de evidencia aquí presentado es la presencia de recomendaciones heterogéneas y resultados discrepantes en cuanto al beneficio que tiene en AGC en la ocurrencia de CRBSI, sepsis y mortalidad respecto al uso de ANM. Además, la evidencia disponible a la fecha se encuentra constituida por ECAs con importantes limitaciones metodológicas y altos riesgos de sesgo.

Otra limitación a mencionar es la gran heterogeneidad de los estudios que evalúan la eficacia de AGC respecto a la del ANM. Los estudios utilizan diferentes definiciones para los desenlaces que denotan ITS relacionada a CVC. Sin embargo, esta limitación se pudo haber minimizado por la decisión del haber escogido CRBSI como el principal desenlace de efectividad para este dictamen preliminar, pues, aunque las definiciones sean variadas, el concepto de CRBSI implica una confirmación microbiológica. Del mismo modo, los comparadores llamados "apósitos estándar" no medicados (o ANM para efectos de esta ETS) varían por estudio. En algunas ocasiones los estudios mencionan apósitos transparentes, en otras apósitos oclusivos, semitransparentes o semipermeables. Si el uso de diferentes tipos de ANM afecta los riesgos de ITS relacionadas a CVC, es algo que aún se desconoce. Tan solo escasos estudios han tenido la iniciativa de estudiar esta situación y postulan que algunos ANM (sobre todo los autoadhesivos) podrían aumentar el riesgo de ITS asociada a CVC pues incrementan la humedad de la piel favoreciendo el crecimiento de micro-organismos (Hoffmann et al. 1992), sin embargo, estas proposiciones son solo exploratorias.

Se debe señalar también que tan solo un estudio (Biehl et al. 2016) reportó otros desenlaces de eficacia importantes para el paciente como lo son la mortalidad y sepsis. De relevancia para este documento, en este estudio de mediano tamaño (n=613), no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos intervenidos con AGC y ANM. Con estos resultados podemos señalar que no existen diferencias entre el uso de AGC y ANM para prevenir desenlaces de relevancia clínica para el paciente. Sin embargo, hacen falta más ECAs que evalúen estos desenlaces para determinar si es que el tipo de apósito utilizado para cubrir el sitio de inserción del CVC tiene algún tipo de influencia positiva o negativa en la ocurrencia de sepsis y mortalidad. Siendo que la mayoría de pacientes portadores de CVC se encuentran por lo general en un estado de

salud crítico estando más susceptibles a la ocurrencia de estos desenlaces, es desconcertante que a la fecha (setiembre 2018) exista una brecha de la evidencia tan importante en casi la totalidad de los estudios encontrados.

Finalmente, de la evidencia revisada no es posible estimar con certidumbre la verdadera magnitud de los desenlaces de seguridad, pues son escasos los estudios primarios que reportan de manera cuantitativa la ocurrencia de reacciones adversas al AGC con respecto a ANM. A la fecha tan solo tres ECAs han reportado cuantitativamente la ocurrencia de estos desenlaces en la población de interés, estimándose frecuencias en un rango de 1.1% a 12.4%. Del mismo modo, ningún estudio aquí presentado ha reportado complicaciones sistémicas. Al respecto, existe un número de reportes que notifican episodios a nivel mundial de reacciones anafilácticas asociadas al uso de AGC (FDA's Center for Drug Evaluation and Research 2017). Esta información plantea interrogantes acerca de las razones por las cuales éstos desenlaces no estarían siendo representados de manera óptima en la mayoría ECAs publicados a la fecha.

Por todo lo anterior, se concluye que la evidencia revisada exhibe resultados de eficacia inconsistentes y no proporciona un sustento sólido para afirmar de manera convincente que el uso de AGC en pacientes portadores de CVC se encuentre asociado a un beneficio clínico como la reducción de la ocurrencia de CRBSI, sepsis o mortalidad respecto al uso de ANM. Asimismo, la evidencia revisada no permite conocer de manera adecuada la magnitud de ocurrencia de efectos adversos relacionados al uso de AGC pues los desenlaces de seguridad se encuentran sub-representados en los estudios incluidos. Con todo esto, los pocos estudios que han reportado la ocurrencia de eventos adversos han demostrado de manera consistente y de manera estadísticamente significativa, que éstos ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con AGC. En otras palabras, existe incertidumbre acerca del balance riesgo-beneficio del uso de AGC en comparación con el uso de ANM. Esta incertidumbre se ve acentuada por la asociación causal de esta tecnología con la ocurrencia de efectos adversos, relación que no se observa con el uso de ANM.

Respecto a la costo-efectividad, un estudio reportó un número necesario a tratar de 117 pacientes para prevenir un episodio de infección relacionada a catéter (Timsit et al. 2009). Otro estudio reportó un número necesario a tratar de 71 catéteres para prevenir un episodio de infección relacionada a catéter (Timsit et al. 2012). Si bien ambos estudios reportaron que el uso de AGC fue costo-efectivo para su sistema de salud²⁴, no se tomaron en cuenta los costos generados por la atención de las complicaciones suscitadas por el uso de AGC respecto al uso de ANM. Aunque el costo del tratamiento de estas complicaciones dependerá del sistema de salud donde sea utilizado el AGC, se debe tener en cuenta que la evidencia no ha demostrado de manera contundente

²⁴ Timsit et al. 2012 reportó los resultados del análisis de costo-efectividad en un manuscrito separado. (Maurouy et al. 2015)

que el uso de AGC sea superior al uso ANM para la prevención de CRBSI, sepsis ni mortalidad, por lo que su beneficio clínico no se considera clínicamente relevante.

Bajo esta perspectiva el perfil de costo-oportunidad del AGC es desfavorable. Esto viene dado por la incertidumbre acerca del beneficio clínico neto de AGC por sobre ANM frente a una inversión seis veces mayor por unidad y tres veces más alta por 1000 días de uso en comparación con los costos derivados del uso de ANM.

Finalmente, el IETSI reconoce que las tasas de incidencia de ITS asociadas al uso de CVC se encuentran por encima de los valores deseados y que éstas infecciones continúan siendo un tropiezo para los pacientes atendidos en nuestra institución. Sin embargo, las infecciones relacionadas al uso de CVC son prevenibles y literatura científica (grandes estudios multicéntricos realizados en diferentes partes de América y Europa) muestra que con la implementación de estrategias básicas de prevención basadas en evidencia²⁵, las tasas de CRBSI pueden reducirse en más del 50% (Pronovost et al. 2006). Por lo tanto, se recomienda continuar trabajando en el fortalecimiento de los procesos de vigilancia, prevención y control de estas infecciones.



²⁵ Las estrategias son (1) Higiene de manos apropiada, (2) Uso de clorhexidina para la preparación de la piel antes de colocar el CVC, (3) Uso de precauciones de barrera completa durante la inserción del CVC, (4) Colocación del CVC en la vena subclavia como sitio de preferencia y (5) Retiro de CVCs innecesarios (Pronovost et al. 2006)

VI. CONCLUSIONES

- Esta evaluación de tecnología sanitaria expone un análisis de la mejor evidencia disponible a la fecha (agosto 2018) sobre la eficacia y seguridad del uso de AGC respecto al uso de ANM para la prevención de ITS asociadas al uso de CVC en pacientes adultos.
- Las GPC proveen recomendaciones discrepantes respecto al uso de AGC para la prevención de ITS asociadas a CVC. Mientras que una de las GPC recomienda utilizar el AGC en pacientes adultos para la prevención CRBSI, dos GPC recomiendan el uso de AGC en contextos en donde las tasas de CRBSI permanecen altas a pesar de la adherencia a las medidas básicas de prevención. Una GPC no menciona el uso de AGC entre sus recomendaciones, por el contrario, recomienda el uso de AN (apósito estéril semipermeable) para cubrir la zona de inserción del CVC. Las recomendaciones de estas cuatro GPC se encuentran basadas en ECAs de baja metodológica, alto riesgo de sesgo y poblaciones heterogéneas.
- La ETS incluida recomienda el uso de AGC en pacientes adultos portadores de CVC para la prevención de CRBSI, sin embargo, la limitación más grande de esta ETS es que consta de una única recomendación basada en los resultados de un solo ECA de baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo.
- Las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluyeron ECAs de baja calidad metodológica y altos riesgos de sesgo. Los resultados de eficacia proporcionados por estos estudios son discrepantes y no muestran de manera estadísticamente significativa una reducción de riesgo de CRBSI asociado con el uso de AGC en comparación con el uso de ANM. En cuanto a los desenlaces de seguridad, éstos fueron provenientes de dos ECA los cuales reportaron de manera consistente una mayor ocurrencia de eventos adversos locales en los pacientes intervenidos con AGC.
- Se identificaron tres ECAs que responde a la pregunta PICO de manera directa. Uno de ellos no encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes intervenidos con AGC respecto al grupo intervenido con ANM para la reducción de CRBSI, sepsis ni mortalidad. Los otros dos ECAs presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de CRBSI que favorecieron al uso de AGC por sobre el uso de ANM, sin embargo, la confianza en estos resultados es muy baja debido a importantes limitaciones metodológicas y riesgos de sesgo altos. Respecto a los desenlaces de seguridad, los tres ECAs reportaron de manera consistente y estadísticamente significativa una mayor ocurrencia de efectos adversos en los pacientes intervenidos con AGC en comparación al grupo de pacientes intervenidos con ANM.



- Existe evidencia disponible que responde a la pregunta PICO de manera directa, sin embargo, el cuerpo de evidencia presenta limitaciones importantes: los resultados de eficacia son inconsistentes, las poblaciones estudiadas son heterogéneas y los estudios son de baja calidad metodológica y presentan altos riesgos de sesgo. Por estas razones, la confianza en el cuerpo de evidencia es muy baja.
- Por otro lado, los desenlaces de seguridad relacionados con el uso de AGC son escasamente evaluados y reportados en los estudios incluidos, lo cual dificulta conocer con claridad cuál es el perfil de seguridad del uso de AGC. Sin embargo, cuando los estudios reportaron estos desenlaces de interés, se observó un patrón consistente de mayor frecuencia de ocurrencia en los pacientes intervenidos con AGC en comparación con los pacientes intervenidos con ANM.
- Por lo tanto, existe incertidumbre en cuanto al balance riesgo-beneficio del uso de AGC. Esta incertidumbre nace de la falta de resultados sólidos que demuestren que el AGC confiera un beneficio en cuanto a la reducción de las tasas de CRBSI, sepsis o mortalidad en comparación con el uso de ANM y también de la asociación causal del uso de AGC con la ocurrencia de efectos adversos como dermatitis de contacto severa, los cuales son significativamente de mayor ocurrencia en comparación con el uso de ANM.
- El perfil de costo-oportunidad para el uso de AGC es desfavorable pues los costos de inversión tres veces mayores por 1000 días de uso frente al ANM, no justifican la adquisición de una tecnología con un balance riesgo-beneficio incierto a la fecha.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso del Apósito con Almohadilla de Gluconato de Clorhexidina en pacientes adultos portadores de catéter venoso central.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez-Lerma, Francisco, Glòria Oliva, Joan M. Ferrer, Alba Riera, Mercedes Palomar, and Consell Assessor del Projecto Bacteriemia Zero en Catalunya. 2014. "Resultados de La Aplicación Del Proyecto Bacteriemia Zero En Catalunya." *Medicina Clínica* 143 (July): 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.07.006>.

Álvarez-Moreno, Carlos A., Sandra L. Valderrama-Beltrán, Víctor D. Rosenthal, Beatriz E. Mojica-Carreño, Ismael A. Valderrama-Márquez, Lorena Matta-Cortés, Sandra M. Gualtero-Trujillo, et al. 2016. "Multicenter Study in Colombia: Impact of a Multidimensional International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Approach on Central Line-Associated Bloodstream Infection Rates." *American Journal of Infection Control* 44 (11): e235–41. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.043>.

Arvaniti, Kostoula, Dimitrios Lathyris, Phyllis Clouva-Molyvdas, Anna-Bettina Haidich, Eleni Mouloudi, Eleni Synnefaki, Vasiliki Koulourida, et al. 2012. "Comparison of Oligon Catheters and Chlorhexidine-Impregnated Sponges with Standard Multilumen Central Venous Catheters for Prevention of Associated Colonization and Infections in Intensive Care Unit Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Study." *Critical Care Medicine* 40 (2): 420–29. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822f0d4b>.

Biehl, L. M., A. Huth, J. Panse, C. Krämer, M. Hentrich, M. Engelhardt, K. Schäfer-Eckart, et al. 2016. "A Randomized Trial on Chlorhexidine Dressings for the Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infections in Neutropenic Patients." *Annals of Oncology* 27 (10): 1916–22. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw275>.

Bion, Julian, Annette Richardson, Peter Hibbert, Jeanette Beer, Tracy Abrusci, Martin McCutcheon, Jane Cassidy, et al. 2013. "Matching Michigan": A 2-Year Stepped Interventional Programme to Minimise Central Venous Catheter-Blood Stream Infections in Intensive Care Units in England." *BMJ Quality & Safety* 22 (2): 110–23. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2012-001325>.

Camins, Bernard C., Amy M. Richmond, Kathrin L. Dyer, Heather N. Zimmerman, Daniel W. Coyne, Marcos Rothstein, and Victoria J. Fraser. 2010. "A Crossover Intervention Trial Evaluating the Efficacy of a Chlorhexidine-Impregnated Sponge in Reducing Catheter-Related Bloodstream Infections among Patients Undergoing Hemodialysis." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31 (11): 1118–23. <https://doi.org/10.1086/657075>.

CDC's National Healthcare Safety Network. 2017. "FAQs: Bloodstream Infection (BSI) Events | NHSN | CDC." December 20, 2017. <https://www.cdc.gov/nhsn/faqs/faq-bsi.html>.
Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2017. "Boletín Epidemiológico Del Perú 2017" 26 (SE 13). <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2017/13.pdf>.

Coffey, Christopher S., and John A. Kairalla. 2008. "Adaptive Clinical Trials: Progress and Challenges." *Drugs in R&D* 9 (4): 229–42.

Conraads, V. M., P. G. Jorens, D. G. Ebo, M. J. Claeys, J. M. Bosmans, and C. J. Vrints. 1998. "Coronary Artery Spasm Complicating Anaphylaxis Secondary to Skin Disinfectant." *Chest* 113 (5): 1417–19.

Cuellar, Luis E., Eduardo Fernandez-Maldonado, Víctor D. Rosenthal, Alex Castaneda-Sabogal, Rosa Rosales, Manuel J. Mayorga-Espichan, Luis A. Camacho-Cosavalente,

and Luis I. Castillo-Bravo. 2008. "Device-Associated Infection Rates and Mortality in Intensive Care Units of Peruvian Hospitals: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium." *Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health* 24 (1): 16–24.

Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Assessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.

DIGEMID. 2018. "Consulta de Registros de Dispositivos Médicos." 2018. http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Dis_Med.asp?rs=DM10768E.

ClinicalTrials.gov. 2016. "Dressing: Frequency of Change and Evaluation of an Antiseptic-Impregnated Catheter Dressing in ICU Patients - Full Text View - ClinicalTrials.Gov." 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00417235>.

Dudeck, Margaret A., Jonathan R. Edwards, Katherine Allen-Bridson, Cindy Gross, Paul J. Malpiedi, Kelly D. Peterson, Daniel A. Pollock, Lindsey M. Weiner, and Dawn M. Sievert. 2015. "National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2013, Device-Associated Module." *American Journal of Infection Control* 43 (3): 206–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.11.014>.

Fagan, Ryan P., Jonathan R. Edwards, Benjamin J. Park, Scott K. Fridkin, and Shelley S. Magill. 2013. "Incidence Trends in Pathogen-Specific Central Line-Associated Bloodstream Infections in US Intensive Care Units, 1990-2010." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 34 (9): 893–99. <https://doi.org/10.1086/671724>.

FDA's Center for Devices and Radiological Health. 2016. "General and Plastic Surgery Devices Panel - 2016 Meeting Materials of the General and Plastic Surgery Advisory Panel." WebContent. 2016. <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/GeneralandPlasticSurgeryDevicesPanel/ucm518493.htm>.

FDA's Center for Drug Evaluation and Research. 2017. "Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Rare but Serious Allergic Reactions with the Skin Antiseptic Chlorhexidine Gluconate." WebContent. 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm530975.htm>.

Furuya, E. Yoko, Andrew W. Dick, Carolyn T. A. Herzig, Monika Pogorzelska-Maziarz, Elaine L. Larson, and Patricia W. Stone. 2016. "Central Line-Associated Bloodstream Infections Reduction and Bundle Compliance in ICUs: A National Study." *Infection Control and Hospital Epidemiology* 37 (7): 805–10. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.67>.

Garland, J. S., C. P. Alex, C. D. Mueller, D. Otten, C. Shivpuri, M. C. Harris, M. Naples, et al. 2001. "A Randomized Trial Comparing Povidone-Iodine to a Chlorhexidine Gluconate-Impregnated Dressing for Prevention of Central Venous Catheter Infections in Neonates." *Pediatrics* 107 (6): 1431–36.

Guyatt, Gordon H., Andrew D. Oxman, Gunn E. Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, and Holger J. Schünemann. 2008. "GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations." *BMJ* 336 (7650): 924–26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

Guzel, Aslan, Tuncer Ozekinci, Umit Ozkan, Yusuf Celik, Adnan Ceviz, and Deniz Belen. 2009. "Evaluation of the Skin Flora after Chlorhexidine and Povidone-Iodine Preparation

in *Neurosurgical Practice*." *Surgical Neurology* 71 (2): 207–10; discussion 210. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.10.026>.

Haddadin, Yazan, and Hariharan Regunath. 2018. "Central Line Associated Blood Stream Infections (CLABSI)." In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430891/>.

Hernán, Miguel A. 2010. "The Hazards of Hazard Ratios." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 21 (1): 13–15. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c1ea43>.

Ho, Kwok M., and Edward Litton. 2006. "Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressing to Prevent Vascular and Epidural Catheter Colonization and Infection: A Meta-Analysis." *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58 (2): 281–87. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl234>.

Hoffmann, Karen K., David J. Weber, Gregory P. Samsa, and William A. Rutala. 1992. "Transparent Polyurethane Film as an Intravenous Catheter Dressing: A Meta-Analysis of the Infection Risks." *JAMA* 267 (15): 2072–76. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480150078041>.

Horan, Teresa C., Mary Andrus, and Margaret A. Dudeck. 2008. "CDC/NHSN Surveillance Definition of Health Care-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting." *American Journal of Infection Control* 36 (5): 309–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>.

Homer, Carolyne, Damien Mawer, and Mark Wilcox. 2012. "Reduced Susceptibility to Chlorhexidine in Staphylococci: Is It Increasing and Does It Matter?" *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67 (11): 2547–59. <https://doi.org/10.1093/jac/dks284>.

Hugo, W. B., and A. R. Longworth. 1964. "SOME ASPECTS OF THE MODE OF ACTION OF CHLORHEXIDINE." *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 16 (October): 655–62.

ClinicalTrials.gov. 2013. "Impact of Tegaderm HP and CHG in Major Catheter Related Infections and Dressing Detachment - Full Text View - ClinicalTrials.Gov." 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189682>.

Jenks, Michelle, Joyce Craig, William Green, Neil Hewitt, Mick Arber, and Andrew Sims. 2016. "Tegaderm CHG IV Securement Dressing for Central Venous and Arterial Catheter Insertion Sites: A NICE Medical Technology Guidance." *Applied Health Economics and Health Policy* 14 (2): 135–49. <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0202-5>.

Koh, David Boon Chai, John R. Gowardman, Claire M. Rickard, Iain K. Robertson, and Andrew Brown. 2008. "Prospective Study of Peripheral Arterial Catheter Infection and Comparison with Concurrently Sited Central Venous Catheters." *Critical Care Medicine* 36 (2): 397–402. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318161f74b>.

Levy, Itzhak, Jacob Katz, Ester Solter, Zmira Samra, Bernardo Vidne, Einat Birk, Shai Ashkenazi, and Ovadia Dagan. 2005. "Chlorhexidine-Impregnated Dressing for Prevention of Colonization of Central Venous Catheters in Infants and Children: A Randomized Controlled Study." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (8): 676–79.

Lii, Thomas R Talbot, Kathleen Irwin, Amanda D Overholt, Mahnaz Dasti, and Alexander Kallen. 2017. "2017 Updated Recommendations on the Use of Chlorhexidine-Impregnated Dressings for Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections," 15.

Lona-Reyes, Juan Carlos, Brenda López-Barragán, Alfredo de Jesús Celis de la Rosa, J. Jesús Pérez-Molina, and Elba Patricia Ascencio-Esparza. 2016. "Bacteriemia Relacionada Con Catéter Venoso Central: Incidencia y Factores de Riesgo En Un Hospital Del Occidente de México." *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México* 73 (2): 105–10. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.09.011>.

Loveday, H.P., J.A. Wilson, R.J. Pratt, M. Golsorkhi, A. Tingle, A. Bak, J. Browne, J. Prieto, and M. Wilcox. 2014. "Epic3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England." *Journal of Hospital Infection* 86 (January): S1–70. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(13\)60012-2](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(13)60012-2).

Maki, D. G., and L. A. Mermel. 2000. "The Efficacy of a Chlorhexidine Impregnated Sponge (Biopatch) for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infection—A Prospective Randomized Controlled Multicenter Study." *Epistemonikos*. 2000. /en/documents/b5e036312e5d4f772cb87dd4bb774e989936f248.

Maki, Dennis G., Daniel M. Kluger, and Christopher J. Cmich. 2006. "The Risk of Bloodstream Infection in Adults with Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies." *Mayo Clinic Proceedings* 81 (9): 1159–71. <https://doi.org/10.4065/81.9.1159>.

Marschall, Jonas, Leonard A Mermel, Mohamad Fakh, Lynn Hadaway, Alexander Kallen, Naomi P O'Grady, Ann Marie Pettis, et al. 2014. "Strategies to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update," 19.

Maunoury, Franck, Anastasiia Motrunich, Maria Palka-Santini, Stéphanie F. Bernatchez, Stéphane Ruckly, and Jean-François Timsit. 2015. "Cost-Effectiveness Analysis of a Transparent Antimicrobial Dressing for Managing Central Venous and Arterial Catheters in Intensive Care Units." *PloS One* 10 (6): e0130439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130439>.

Mermel, Leonard A. 2000. "Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections." *Annals of Internal Medicine* 132 (5): 391–402.

Mermel, Leonard A., Michael Allon, Emilio Bouza, Donald E. Craven, Patricia Flynn, Naomi P. O'Grady, Issam I. Raad, Bart J. A. Rijnders, Robert J. Sherertz, and David K. Warren. 2009. "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* 49 (1): 1–45. <https://doi.org/10.1086/599376>.

Miller, Donald L., and Naomi P. O'Grady. 2012. "Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections: Recommendations Relevant to Interventional Radiology for Venous Catheter Placement and Maintenance." *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 23 (8): 997–1007. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.04.023>.

Milestone, Aaron M., Catherine L. Passaretti, and Trish M. Perl. 2008. "Chlorhexidine: Expanding the Armamentarium for Infection Control and Prevention." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (2): 274–81. <https://doi.org/10.1086/524736>.



National Healthcare Safety Network. 2018. "Healthcare-Associated Infections in the United States, 2006-2016: A Story of Progress | HAI | CDC." January 10, 2018. <https://www.cdc.gov/hai/surveillance/data-reports/data-summary-assessing-progress.html>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2012. "Healthcare-Associated Infections: Prevention and Control in Primary and Community Care | Guidance and Guidelines | NICE." 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg139>.

Oficina de Inteligencia Sanitaria - Oficina de Planeamiento. 2018. "Boletín Epidemiológico Del INCOR 2017."

O'Grady, Naomi P, Patchen Dellinger, and A Lipsett. 2011. "Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011." 83.

Okano, M., M. Nomura, S. Hata, N. Okada, K. Sato, Y. Kitano, M. Tashiro, Y. Yoshimoto, R. Hama, and T. Aoki. 1989. "Anaphylactic Symptoms Due to Chlorhexidine Gluconate." *Archives of Dermatology* 125 (1): 50-52.

Organización Panamericana de la Salud. 2012. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. Módulo III: información para gerentes y personal directivo. OPS. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/3270>.

Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias. 2015. "Reporte Anual del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA) Enero-Diciembre 2014," 46.

Pronovost, Peter, Dale Needham, Sean Berenholtz, David Sinopoli, Haitao Chu, Sara Cosgrove, Bryan Sexton, et al. 2006. "An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU." *New England Journal of Medicine* 355 (26): 2725-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061115>.

Roberts, B., and D. Cheung. 1998. "Biopatch--a New Concept in Antimicrobial Dressings for Invasive Devices." *Australian Critical Care: Official Journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses* 11 (1): 16-19.

Rosenthal, Victor Daniel, Hail M. Al-Abdely, Amani Ali El-Kholy, Safa A. Aziz AlKhwaja, Hakan Leblebicioglu, Yatin Mehta, Vineya Rai, et al. 2016. "International Nosocomial Infection Control Consortium Report, Data Summary of 50 Countries for 2010-2015: Device-Associated Module." *American Journal of Infection Control* 44 (12): 1495-1504. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.08.007>.

Ruschulte, Heiner, Matthias Franke, Petra Gastmeier, Sebastian Zenz, Karl H. Mahr, Stefanie Buchholz, Bernd Hertenstein, Hartmut Hecker, and Siegfried Piepenbrock. 2009. "Prevention of Central Venous Catheter Related Infections with Chlorhexidine Gluconate Impregnated Wound Dressings: A Randomized Controlled Trial." *Annals of Hematology* 88 (3): 267-72. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0568-7>.

Safdar, Nasia, John C. O'Horo, Aiman Ghufran, Allison Bearden, Maria Eugenia Didier, Dan Chateau, and Dennis G. Maki. 2014. "Chlorhexidine-Impregnated Dressing for Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection: A Meta-Analysis." *Critical Care Medicine* 42 (7): 1703-13. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000319>.

Sandoval, Harrison, and Flora Villalta. 2016. "Implementación de Un Proyecto de Prevención de Infecciones Del Torrente Sanguíneo Asociado Al Uso de Catéter Venoso

Central, En Las Unidades de Cuidados Intensivos de La Clínica Ricardo Palma 2011-2012." *Revista de Ciencia y Arte de Enfermería* 2 (1): 22–38.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2015. "SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook." 2015. <https://www.sign.ac.uk/sign-50.html>.

Smith, Reston N., and Jerry P. Nolan. 2013. "Central Venous Catheters." *BMJ* 347 (November): f6570. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6570>.

Stevens, V., K. Geiger, C. Concannon, R. E. Nelson, J. Brown, and G. Dumyati. 2014. "Inpatient Costs, Mortality and 30-Day Re-Admission in Patients with Central-Line-Associated Bloodstream Infections." *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 20 (5): O318-324. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12407>.

Timsit, Jean-François, Olivier Mimoz, Bruno Mourvillier, Bertrand Souweine, Maité Garrouste-Orgeas, Serge Alfandari, Gaëtan Plantefeve, et al. 2012. "Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Dressing and Highly Adhesive Dressing for Preventing Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186 (12): 1272–78. <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-1038OC>.

Timsit, Jean-François, Carole Schwebel, Lila Bouadma, Arnaud Geffroy, Maité Garrouste-Orgeas, Sebastian Pease, Marie-Christine Herault, et al. 2009. "Chlorhexidine-Impregnated Sponges and Less Frequent Dressing Changes for Prevention of Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 301 (12): 1231–41. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.376>.

Toricelli, R., and B. Wüthrich. 1996. "Life-Threatening Anaphylactic Shock Due to Skin Application of Chlorhexidine." *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 26 (1): 112.

Ullman, Amanda J, Marie L Cooke, Marion Mitchell, Frances Lin, Karen New, Debbie A Long, Gabor Mihala, and Claire M Rickard. 2015. "Dressings and Securement Devices for Central Venous Catheters (CVC)." Edited by Cochrane Wounds Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. September. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010367.pub2>.

Umscheid, CA, RK Agarwal, and PJ Brennan. n.d. "Updating the Guideline Development Methodology of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)." - PubMed - NCBI." Accessed September 28, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116133>.

U.S. Food and Drug Administration. 2007. "510(k) Premarket Notification." 2007. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K063458>.

U.S. Food and Drug Administration 2017. "510(k) Premarket Notification." 2017. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K153410.pdf.

U.S. Food and Drug Administration 2018. "About Combination Products - Combination Product Definition." WebContent. 2018. <https://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm>

Webster, Joan, Donna Gillies, Elizabeth O'Riordan, Karen L. Sherriff, and Claire M. Rickard. 2011. "Gauze and Tape and Transparent Polyurethane Dressings for Central

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°04-SDEDYMEB-DETS-IETS/2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL APOSITO CON ALMOHADILLA DE GLUCONATO DE CLORHEXIDINA EN PACIENTES ADULTOS
PORTADORES DE CATETER VENOSO CENTRAL

Venous Catheters." The Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 11 (November):
CD003827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003827.pub2>.

World Health Organization, 2011. "Report on the Burden of Endemic Health Care-
Associated Infection Worldwide." 2011. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/80135>.



VIII. ANEXO 1

Estrategias de búsqueda utilizadas para las diferentes bases de datos consultadas.

PubMed

("chlorhexidine"[MeSH Terms] OR "chlorhexidine"[All Fields] OR "chlorhexidine-impregnated") AND ("bandages"[MeSH Terms] OR "bandages"[All Fields] OR "dressings"[All Fields] OR "patch"[All Fields] OR "sponges"[All Fields])

AND

("infection"[All Fields] OR "dermatitis"[All Fields] OR "allergic"[All Fields] OR "systemic"[All Fields])

Cochrane Database

"chlorhexidine dressing" AND "infection" AND "catheter"

