

La aplicación tópica de miel en el orificio de salida del catéter peritoneal ¿previene la aparición de infecciones en comparación con el cuidado estándar del orificio?

Johnson DW, Badve SV, Pascoe EM, et al. for the HONEYPOT Study Collaborative Group. Antibacterial honey for the prevention of peritoneal-dialysis-related infections (HONEYPOT): a randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:23-30.

Análisis crítico: Ana M. Tato-Ribera, Elia Pérez-Fernández, M. Isabel Martínez-Marín, Gema Fernández-Juárez
Unidad de Nefrología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

NefroPlus 2014;6(1):41-3

doi:10.3265/NefroPlus.pre2014.Jan.12448

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado, de 2 años de seguimiento.

■ Asignación

- Asignación aleatoria 1:1, estratificación por centro, prevalentes vs. incidentes y estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SAMS).

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- 26 centros en Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

- Adultos y niños en tratamiento con diálisis peritoneal. Se excluyen enfermos con infección del orificio de salida del catéter, tunelitis, peritonitis o que hayan recibido tratamiento antibiótico en el último mes. También se excluyeron portadores de *staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR), enfermos con hipersensibilidad a la miel o la mupirocina, enfermos con patología psiquiátrica que les impida comprender o realizar el tratamiento.

■ Intervenciones

Grupo experimental

Limpieza diaria del orificio de salida del catéter peritoneal, seguida de la aplicación de miel antibacteriana. En este grupo solo se realiza el despistaje basal de portador nasal de SAMS. Los enfermos no reciben a lo largo del estudio mupirocina nasal ni en el orificio de salida.

Grupo control

Cuidado habitual del orificio de salida. Despistaje

basal y cada 6 meses de SAMS nasal. En caso de ser portador, aplicación nasal de mupirocina al 2 %, 2 veces al día durante 5 días consecutivos cada mes.

■ Variables de resultado

Variable principal

Tiempo transcurrido hasta el primer episodio de infección relacionada con el acceso peritoneal: infección del orificio de salida (IOS), tunelitis o peritonitis.

Variables secundarias

Tiempo hasta el primer episodio de peritonitis, tunelitis, IOS, tiempo hasta la retirada del catéter peritoneal secundaria a un proceso infeccioso, tasa de infecciones asociadas al catéter, incluyendo análisis por subgrupos según el germen, aislamiento de cepas resistentes a mupirocina y coste.

■ Tamaño muestral

- Se cribaron 872 enfermos, de los cuales 371 se incluyeron en el estudio:

Grupo experimental: 186 enfermos, 183 recibieron el tratamiento asignado y 124 abandonaron el ensayo (54 % por retirada).

Grupo control: 185 enfermos, de los que 93 abandonaron el ensayo (44 por transferencia a hemodiálisis).

El análisis por intención de tratar se realiza en los 371 enfermos.

■ Promoción

Estudio financiado por Baxter Healthcare, Gembro y una beca del gobierno de Queensland. Ningún promotor participó en el diseño del estudio, recopilación de datos, análisis de resultados ni en la publicación del manuscrito.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos son homogéneos en cuanto a datos demográficos, etiología de la enfermedad renal, comorbilidad, cinética de la urea, tipo de transporte peritoneal, soluciones peritoneales, portador nasal de SAMS o estado del orificio de salida.

Variable principal

- Grupo experimental: mediana de seguimiento: 13,1 meses (IQR [rango intercuartílico] 4,6-21,8), 82 enfermos tuvieron algún evento, mediana de tiempo hasta el primer evento 16,0 meses, 0,67 episodios por paciente/año, *hazard ratio* (HR) 1,12 (IC [intervalo de confianza] 95 % 0,83-1,51).
- Grupo control: mediana de seguimiento 18,7 meses (IQR 11,2-22,2), 88 enfermos tuvieron algún evento, tiempo hasta el primer evento 17,7 meses, 0,58 episodios por paciente/año.
- Subgrupo de enfermos diabéticos, sí se detectó mayor riesgo de:
 - Variable principal, HR 1,85 (IC 95 % 1,05-3,24).
 - Peritonitis, HR 2,25 (IC 95 % 1,16-4,36).

Variables secundarias

- No hay diferencias significativas en ninguna de las variables secundarias.
- Tiempo hasta el primer episodio de peritonitis: HR 0,99 (IC 95 % 0,69-1,43).
- Tiempo hasta el primer episodio de tunelitis: no valorable.
- Tiempo hasta el primer episodio de IOS: HR 1,3 (IC 95 % 0,84-2).
- Tiempo hasta la retirada del catéter peritoneal: HR 1,18 (IC 95 % 0,61-2).
- Tasa de IOS: HR 1,25 (IC 95 % 0,88-1,79).
- Tasa de peritonitis: HR 1,00 (IC 95 % 0,73-1,37).
- Aislamiento SAMR: 0/34 en grupo experimental, 2/27 en grupo control.
- No consta análisis de costes.

Efectos secundarios

- 11 (6 %) enfermos del grupo experimental abandonaron el estudio por reacciones locales por la miel.
- Mayor incidencia de efectos adversos graves del grupo «endocrino, diabetes y aparato reproductor» en el grupo experimental: paratiroidectomías (7 vs. 0), metrorragia (1 vs. 0), hipoglucemia (3 vs. 1).
- No se detectaron infecciones por SAMR en el grupo control, pero sí en 2 pacientes del grupo experimental.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con miel tópica no puede ser recomendado de forma rutinaria para la prevención de las infecciones relacionadas con la diálisis peritoneal.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El objetivo principal del cuidado del orificio de salida es la prevención de las infecciones asociadas al acceso peritoneal y, hasta la fecha, no ha habido ninguna estrategia terapéutica que haya demostrado clara ventaja frente al cuidado estándar del orificio. Los principales puntos fuertes del ensayo clínico HoneyPot son el número de enfermos reclutados, el tiempo de seguimiento, el ámbito multicéntrico y el grupo de comparación con la práctica clínica habitual. Los autores señalan como mayor inconveniente el diseño abierto, inevitable en un ensayo de estas características. Sin embargo, cabría plantearse también si, además de la «medicación» del grupo experimental, no influyen asimismo otras variables en el resultado del ensayo. La principal defensa frente a las infecciones es la integridad física del orificio de salida; la cura del orificio del grupo experimental con la aplicación de miel conlleva una manipulación del catéter que es probable que el grupo control no realice. Llama la atención el menor tiempo de seguimiento del grupo con miel y el elevado número de abandonos en este grupo (54 vs. 17), de los cuales el 30 % se debe a decisión del enfermo. Sería interesante analizar la causa de estos abandonos: ¿le molesta el tratamiento con miel o es que está realizando una manipulación del catéter que en condiciones normales no haría? En esta línea, el hecho de que el grupo de enfermos diabéticos tratados con miel presenten más infecciones nos obliga, una vez más, a replantearnos la mejor estrategia para prevenir las infecciones: ¿debemos buscar

fármacos o mejorar los protocolos de cuidado del catéter? Ambas estrategias no son excluyentes, pero la segunda tiene menos efectos secundarios.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diálisis peritoneal

Subtema: Infección

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Ensayo clínico. Infecciones asociadas al catéter de diálisis peritoneal. Miel.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alta

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

■ NOTA METODOLÓGICA

El análisis de supervivencia es el conjunto de técnicas que permiten estudiar la variable «tiempo hasta que ocurre un evento». Estas técnicas permiten incluir observaciones incompletas, censuradas, en las que se ha llegado al final del seguimiento antes de la aparición del evento. Uno de los métodos más frecuentes en el análisis de supervivencia es el método de Kaplan-Meier, que permite estimar la probabilidad de estar libre de evento en un tiempo dado (función de supervivencia). Cuando el objetivo es estudiar el efecto de covariantes sobre el riesgo de presentar el evento, se suele utilizar el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales. Estos métodos asumen que las observaciones censuradas son no informativas, se dan por finalización del estudio o pérdida de seguimiento, de forma que, al menos en teoría, un paciente perdido puede presentar el evento de interés en cualquier momento una vez se ha perdido.

Por el contrario, son censuras informativas aquellas observaciones que se pierden por una causa que altera la probabilidad de que el evento de interés ocurra, de forma que no son comparables a los que se han quedado en el estudio. Este es el caso de los riesgos competitivos. En este estudio, por ejemplo, los autores observan el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el evento infeccioso e identifican como eventos competitivos la muerte, la extracción del catéter, la transferencia a hemodiálisis, el trasplante renal y la recuperación espontánea.

En presencia de riesgos competitivos, el método de Kaplan-Meier sobrestima la probabilidad del evento¹, por lo que es necesario emplear otros métodos. Kalbfleisch y Prentice² introdujeron una fórmula para estimar la incidencia acumulada (riesgo) del evento de interés en presencia de riesgos competitivos, y Gray³ propone un contraste de hipótesis que permite comparar la incidencia acumulada entre grupos. Fine y Gray⁴ modificaron el modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales para tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos.

Los autores del presente estudio aplican técnicas convencionales de supervivencia y técnicas que consideran la presencia de riesgos competitivos, obteniendo resultados similares con ambas metodologías.

Referencias bibliográficas de la nota metodológica

1. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695-706.
2. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data*. New York: John Wiley and Sons; 1980.
3. Gray RJ. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988;16:1141-54.
4. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.