

¿El uso profiláctico de antibióticos tópicos o intraluminales reduce el riesgo de infección relacionada con el catéter en pacientes sometidos a hemodiálisis periódica?

James MT, Conley J, Tonelli M, Manns BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2008;148:596-605.

Análisis crítico: José Luis Conde Olasagasti¹, Carmen Bouza Álvarez², Francisco Ahijado Hormigos¹

¹Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Toledo. ² Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. ISCIII. Madrid

■ Delimitación del tema en estudio

El Catéter Venoso Central (CVC) como acceso vascular para Hemodiálisis (HD) se asocia con un incremento de morbilidad y mortalidad, lo que incluye un riesgo de bacteriemia 10-20 veces mayor que el presentado por los portadores de Fístulas Arteriovenosas (FAV). De las diferentes técnicas y estrategias propuestas para reducir este riesgo, destaca el uso de antibióticos locales (*ointments*) o el sellado intraluminal del catéter entre las sesiones de HD. La eficacia de estas técnicas no está lo suficientemente respaldada por el tamaño muestral y el escaso tiempo de seguimiento de los estudios publicados.

El objetivo de este estudio es examinar el efecto del uso de antibióticos tópicos o intraluminales sobre la frecuencia de infecciones hemáticas (bacteriemias) relacionadas con CVC.

■ Criterios de selección de estudios

Se limitó la búsqueda a Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) que, además, estuvieran referidos a población adulta en HD crónica con CVC como acceso vascular, en los que la intervención fuera el uso de antibiótico tópico en el orificio de salida o instilado intraluminalmente en el catéter y existiera una intervención comparativa (otro o ningún agente antimicrobiano) y una medida de resultado (frecuencia de bacteriemia u otra secundaria de interés).

■ Fuentes de datos

Dos revisores realizaron búsquedas en: a) el registro Cochrane central de ensayos controlados hasta octubre de 2007; b) MEDLINE (de 1966 a octubre de 2007); c) EMBASE (de 1980 a octubre de 2007).

de acuerdo con un protocolo estandarizado usando la herramienta OVID. La búsqueda se completó revisando las referencias de los estudios identificados y los *abstracts* de las reuniones de la *American Society of Nephrology* desde 1999 a 2006.

■ Extracción de datos

Dos revisores obtuvieron los datos y evaluaron la calidad de forma independiente siguiendo las recomendaciones QUOROM y las diferencias se resolvieron mediante discusión.

■ Evaluación de la calidad

Se utilizó la escala de Jadad. Se consideró que la asignación estaba enmascarada si ésta se realizaba externamente o mediante sobre cerrado.

■ Tratamiento de los resultados

El resultado (*outcome*) primario considerado (bacteriemia relacionada con catéter) se definió como hemocultivo positivo en un paciente febril en ausencia de fuentes alternativas de infección.

Se evaluó la presencia de heterogeneidad entre ensayos mediante el uso del estadístico I^2 , que cuantifica el porcentaje de variabilidad interestudios. Al no encontrar heterogeneidad significativa, se aplicó el modelo de efectos fijos para calcular la razón de tasas sumaria (*pooled rate ratio*) y su Intervalo de Confianza (IC) al 95% en el análisis primario.

■ Promoción

Alberta Kidney Disease Network, Kidney Foundation of Canada.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ESTUDIOS INCLUIDOS

Se identificaron 16 ECA, que incluían un total de 1.395 participantes. De ellos, cinco (630 pacientes y 45 929 días-catéter) se referían a antibióticos tópicos (mupirocina vs. no profilaxis en tres, polisporina vs. no profilaxis en uno y mupirocina vs. miel bactericida irradiada en un quinto). Once ensayos (765 pacientes y 100 167 días-catéter) comparaban antibióticos intraluminales vs. no profilaxis antibiótica (gentamicina en cinco y minociclina o gentamicina, minociclina sola, taurolidina, cefazolina-gentamicina, cefotaxima, vancomicina-gentamicina en uno).

El rango del tamaño muestral osciló entre 36 y 174 participantes con una edad media de 55 años. Once estudios incluían únicamente catéteres tunelizados, mientras que cinco incluían también no tunelizados. No se identificaron diferencias en las características basales entre grupo intervención vs. control en cada estudio.

Resultados clínicos

- a) **Antibióticos tópicos:** la profilaxis con agentes tópicos reduce significativamente la tasa de bacteriemias (0,10 vs. 0,45 episodios por 100 días-catéter) con una razón de tasas (intervención vs. control) de 0,22 (IC 95% 0,12 a 0,40). Asimismo, la razón de tasas favorece la intervención si el resultado que se considera es la bacteriemia por *S. aureus* (0,14 IC 95% 0,06 a 0,30) o la infección de orificio de salida (0,17, IC 95% 0,08 a 0,38). En base a tres ensayos que consideraban ese resultado, se observa una reducción de retirada de catéteres por bacteriemia: razón de tasas 0,36 (IC 95% 0,25 a 0,52). Cuando se estratificó el análisis por el tipo de agente utilizado, la reducción de bacteriemia permaneció significativa.
- b) **Antibióticos intraluminales:** la profilaxis con antibióticos intraluminales reduce significativamente la tasa de bacteriemias (0,12 vs. 0,32 por 100 días-catéter) con una razón de tasas de 0,32 (IC 95% 0,22 a 0,47). Cuando se estratificó el análisis por el tipo de agente utilizado, la reducción de bacteriemia permaneció significativa para los ensayos cuyos sellados contenían gentamicina, minociclina, cefotaxima y vancomicina-gentamicina, y no para el resto. En base a cinco ensayos que consideraban ese resultado, se observa una reducción de retirada de catéteres por bacteriemia: razón de tasas 0,37 (IC 95% 0,23 a 0,59). No hay efecto en la tasa de bacteriemias por *S. aureus* ni en la infección del orificio de salida.
- c) **Efectos adversos:** en 4 de 42 pacientes que recibieron altas dosis de gentamicina intraluminal en un ensayo se detectaron síntomas de ototoxicidad. No se refirieron otros efectos en el resto de ensayos con antibióticos intraluminales. No se encontró resistencia a antibióticos en cepas aisladas en ninguno de los tres ensayos en los que se investigó.

Análisis de sensibilidad: se exploró la robustez del análisis excluyendo el ensayo que contribuía con mayor volumen de pacientes-seguimiento al efecto protector (Saxena et al.).¹ En ausencia de este estudio, se aprecia una aún mayor reducción en la razón de tasas (0,11, IC 95% 0,05 a 0,25).

Asimismo, si se usaba como medida de resultado el riesgo relativo de primera bacteriemia por paciente, se mantenía el efecto protector de ambas intervenciones, lo que sugiere que los resultados del análisis primario no se deben a infecciones repetidas en el mismo paciente.

Sesgo de publicación

Se encontró entre los estudios con agentes intraluminales usando los tests de Egger y Begg. El análisis del gráfico en embudo (*funnel plot*) sugiere la existencia de una ausencia de publicación de pequeños estudios que mostrarían un beneficio menor de los antibióticos intraluminales que el observado en los estudios identificados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La aplicación tópica o intraluminal de antibióticos a los catéteres venosos centrales usados en HD periódica reduce las bacteriemias relacionadas con los mismos de modo significativo, promoviendo además un aumento de su supervivencia. La investigación futura en esta área deberá centrarse en efectos clínicos relevantes tales como mortalidad, eficacia a largo plazo y aparición de resistencia a antibióticos.

■ COMENTARIOS

Este metanálisis arroja como conclusión que la profilaxis con antibioterapia tópica o intraluminal comparada con la ausencia de profilaxis reduce de manera significativa (en cinco y tres veces, respectivamente) la bacteriemia relacionada con CVC en pacientes en HD periódica.

A pesar del enorme grado de consistencia en los resultados de los estudios incluidos, que se manifiesta en un estadístico ¹² de cero, la calidad metodológica de éstos es reducida. Aunque actualmente se considera dudosa la utilización de una escala como la de Jadad para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios, ya que no captura adecuadamente algunas dimensiones fundamentales, los autores soslayan dicho problema describiendo en una tabla tales características.² Más del 60% de los estudios no informa del método empleado para el ocultamiento en la asignación, lo que favorece la presencia de un sesgo de selección y reduce su rigor metodológico.

A pesar de ello, la conclusión del metanálisis aparece razonablemente sustentada en el rigor y exhaustividad de la búsqueda bibliográfica y de la metodología de extracción y tratamiento de datos. La potencia estadística alcanzada y la muy notable consistencia de los resultados de los ensayos considerados individualmente que de modo homogéneo producen efecto benéfico confiere a esta conclusión un nivel de evidencia alto, lo que permite considerar la recomendación de esta práctica clínica con fuerza igualmente alta. Al igual que en otros metanálisis (casi todos), el sesgo de publicación emerge en este caso. Se ha tratado de minimizar buscando en fuentes que incluyeran material publicado y no publicado detectando dicho

sesgo para antibioterapia intraluminal. No obstante, el sesgo favorable a antibióticos atribuible a pequeños ensayos estaría compensado por el hecho de que el peso mayor corresponde a los estudios con estimaciones más conservadoras.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este trabajo resultan de alto interés práctico por cuanto parecen obligar a reconsiderar posiciones escépticas (cuando no abiertamente críticas) respecto del uso de profilaxis antibiótica tópica o intraluminal (especialmente la primera) en la prevención de infecciones relacionadas con CVC en HD.

La relevancia clínica y económica que tiene una reducción de bacteriemias del rango referido y la solidez de este metanálisis justificaría plenamente la reconsideración de la posición «conservadora» que a este respecto mantienen la última versión de las guías DOQ3 y la Guía de Acceso Vascular de la S.E.N. de 2004.⁴

Quedan preguntas pendientes de responder. De las más destacadas, sería la dimensión de la tasa de resistencias bacterianas asociadas al uso sistemático de este tipo de estrategias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, Al-Hafiz A, Naguib M, Venkateshappa CK, et al. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 2006;70(9):1629-35. Epub 2006 Sep 6.
2. Greenland S, O'Rourke. On the bias produced by quality scores in meta-analysis and a hierarchical view of proposed solutions. *Biostatistics* 2001;2(4):463-71.
3. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):S248-73.
4. Rodríguez Hernández JA, González Parra E, Gutiérrez Julián JM, Segarra Medrano A, Almirante B, Martínez MT, et al. Catéteres venosos centrales. *Nefrología* 2005;25(1):64-89.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis.

Tema: Profilaxis infección de accesos vasculares.

Palabras clave: Hemodiálisis. Accesos vasculares. Profilaxis antibiótica. Catéteres venosos centrales.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1a.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)