

# ¿Podría ser mejor que la heparina una nueva solución de cebado basada en citrato para la prevención de la infección y la trombosis del catéter de hemodiálisis?

Maki DG, Ash SR, Winger RK, et al., for the AZEPTIC Trial Investigators. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: a multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:613-20.

Análisis crítico: **Francisco J. Ahijado-Hormigos, M. Ángeles Fernández-Rojo, José L. Conde-Olasagasti**  
Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11604

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y de diseño paralelo con grupo control. Tiempo de duración de la intervención: 6 meses.

## ■ Ética y registro

Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y los comités de ética de cada centro y con el consentimiento informado de cada paciente. Registrado en Clinicaltrials.gov NCT 00628680.

## ■ Asignación

- Aleatorización por bloques permutados y estratificando según tiempo de uso del catéter. Asignación automatizada mediante listas generadas por ordenador en proporción 1:1.

## ■ Enmascaramiento

- No enmascarado para pacientes ni investigadores por la dificultad de ocultar la coloración de la solución experimental, pero sí para el comité independiente encargado de la asignación de los eventos clínicos (constituido por un nefrólogo, un especialista en enfermedades infecciosas y otro en farmacovigilancia).

## ■ Ámbito

- 25 centros ambulatorios de diálisis en EE. UU.

## ■ Pacientes

- Adultos mayores de 18 años en hemodiálisis por 3 sesiones semanales a través de catéter yugular tunelizado con un flujo sanguíneo medio mayor de 300 ml/min. **Criterios de exclusión:** evidencia de infección activa clínica o analítica en los 30 días previos (debían tener un hemocultivo negativo en ese período), catéteres en vena subclavia o femoral, catéteres impregnados con alguna solución antitrombótica o antibacteriana, embarazo, trombocitopenia, coagulopatías, antecedentes de trombopenia por heparina, tratamiento antibiótico en los 14 días anteriores a la inclusión (ampliado a 30

días si era vancomicina) e hipersensibilidad a heparina, citrato o alguno de los componentes restantes de la nueva solución.

## ■ Intervenciones

En el grupo experimental, sellado de la luz del catéter con una solución de base acuosa compuesta por citrato sódico (7%), azul de metileno (0,05%), metilparabén (0,15%) y propilparabén (0,015%), la cual se disuelve en suero salino hasta el volumen de cebado. En el grupo control, el catéter es cebado con 5000 unidades de heparina no fraccionada en suero salino. Previamente al inicio de la próxima sesión se extrae la solución de cebado lavando con 5 ml de suero salino antes de la conexión. El personal de enfermería en cada centro fue sometido a un programa de reentrenamiento en las medidas universales de profilaxis de la infección del catéter antes del comienzo del estudio.

## ■ Variables de resultado

**Variable principal:** se definen 3 variables principales, que son bacteriemia relacionada con el catéter (BRC), fallo del acceso y eventos adversos.

- BRC definitiva: fiebre > 38 °C con hemocultivos positivos demostrativos de infección originada en catéter (coincidencia de germen en hemocultivos de sangre periférica con los obtenidos del catéter o del cultivo del orificio de salida).
- BRC concordante: hemocultivos positivos demostrativos pero sin fiebre > 38 °C.
- BRC probable: fiebre con un hemocultivo positivo.
- Fallo del acceso: descenso del flujo sanguíneo (Qb) máximo del acceso (el conseguido con presión arterial -200 mmHg) superior al 20% respecto al basal y que tras un máximo de 3 intervenciones de re-permeabilización conduzca a la retirada del catéter.
- Eventos adversos de cualquier tipo, aparentemente relacionados o no con la nueva solución.

## ■ Variables secundarias

- 1) Variaciones en Qb.
- 2) Muerte por cualquier causa.
- 3) Una variable combinada que incluye cualquiera de

las variables principales pero contabilizando solo la primera que ocurra y cuya finalidad es controlar el error de tipo 1 asociado con el hecho de tener una variable principal múltiple.

#### ■ Tamaño muestral



El cálculo del tamaño muestral se realizó basándose en una incidencia estimada de BRC de 3,1/1000 días-catéter en el grupo control (según 20 publicaciones recientes). De este modo, se consideró que debían incluirse al menos 400 pacientes para encontrar una reducción de la incidencia de BRC de un 40% con una potencia del 80% y un error de tipo 1 (alfa) de 0,05.

#### ■ Análisis estadístico

Por intención de tratar. En la comparación entre el grupo experimental y el grupo control se utilizó la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la *t* de Stu-

dent para datos no pareados en las variables cuantitativas. Se empleó el test de Kruskal-Wallis bilateral para comparar la ocurrencia en cada grupo de BRC en sus tres categorías antes definidas y para justificar el análisis de BRC en variables agregadas. Para estimar el riesgo acumulado en el tiempo de BRC, se emplearon las curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier, y para su comparación, el test de rangos logarítmicos (*log-rank test*).

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado parcialmente por los siguientes organismos: National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, Indiana 21st Century Research and Technology Fund, Oscar Rennebohm Foundation of Madison WI, National Institute of Health y Ash Access Technology. Algunos autores del estudio declaran su participación económica en esta última entidad.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Fueron seleccionados para aleatorización 416 pacientes de un total de 650 cribados. Solo 9 pacientes (8 en el grupo de citrato) no iniciaron el tratamiento por razones variadas, por lo que un total de 407 comenzaron el estudio, de los cuales 206 se asignaron al grupo de heparina y 201 al grupo de citrato.

### Análisis basal de los grupos

La comparación basal entre los grupos no arrojó diferencias en cuanto a características demográficas (edad, raza, sexo), clínicas (etiología de insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, albúmina) o del catéter (duración, tipo, flujo inicial). El grupo asignado a heparina acumuló un total de 24.395 días de uso de catéter (media 118,4 ± 60,5 días-catéter), y el de la solución de citrato, 25.274 días (media 125,7 ± 62,6 días-catéter) sin diferencias significativas.

### VARIABLES PRINCIPALES Y SECUNDARIAS (TABLA 1)

**Tabla 1. Variables principales y secundarias**

Variable	Heparina (n = 206)	Solución con citrato (n = 201)	RR IC 95%	p
BCR n (%)	20 (9,7)	6 (3,0)	0,33 (0,14-0,77)	0,007
N.º/1000 días-catéter	0,82	0,24	0,29 (0,12-0,70)	0,005
<b>Disfunción/fallo</b>				
<b>Catéter</b>				
- Qb inicial	348,6 ± 54,1	344,8 ± 65,3		0,52
- Qb medio	358,6 ± 41,7	355,5 ± 40,4		0,45
- Descenso Qb	0,19 ± 2,71	0,25 ± 5,55		0,30
- Fallo catéter n (%)	4 (1,9)	0		0,10
<b>Eventos adversos n (%)</b>				
- Muerte	9 (4,4)	2 (1)	0,22 (0,03-1,09)	0,06
- Otros severos	6 (3)	3 (1,5)	0,51 (0,08-2,38)	0,50
<b>Variables compuestas n (%)</b>				
- BRC o fallo acceso	24 (12)	6 (3)	0,23 (0,08-0,60)	0,001
- BRC o muerte	29 (14,1)	8 (4)	0,26 (0,10-0,61)	0,0007
- BRC, fallo acceso o muerte	33 (16)	8 (4)	0,23 (0,09-0,51)	0,0001

BRC: bacteriemia relacionada con el catéter; IC: intervalo de confianza; Qb: flujo sanguíneo; RR: riesgo relativo.

La bacteriemia relacionada con el catéter fue significativamente menos frecuente en el grupo asignado a citrato (3%) que en el grupo control con heparina (9,7%); riesgo relativo (RR) de 0,29 e intervalo de confianza al 95% 0,11-0,70 ( $p = 0,005$ ). Esta diferencia se observó para cada una de las tres categorías: definida, concordante o probable. El germen causal más frecuente fue el estafilococo aureus en ambos grupos: 5 de los 6 episodios en el grupo de citrato y 9 de 20 en el de heparina. El análisis de las curvas de supervivencia mostró que la nueva solución con citrato proporciona mayor tiempo libre de episodios de bacteriemia que la heparina ( $p = 0,0016$ , test de rangos logarítmicos) confiriendo su mayor protección (ningún evento) en las primeras 10 semanas de uso.

Respecto a la disfunción del catéter no hubo diferencias entre los grupos en el descenso del flujo sanguíneo con el tiempo, ni en el número de sesiones de diálisis que precisaron fibrinolíticos (rtPA). Ningún paciente perdió el catéter por disfunción en el grupo con citrato, mientras que sí ocurrió en 4 pacientes en el grupo control con heparina. Esta diferencia no alcanza significación estadística en la comparación absoluta de eventos ( $p = 0,123$ , test Fischer), pero sí lo hace al comparar el riesgo acumulado en el tiempo mediante el test de rangos logarítmicos ( $p = 0,04$ ).

Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad por cualquier causa ni en los eventos adversos severos, si bien destaca que en el grupo de sellado con heparina hubo 5 casos de sepsis severa por ninguno en el grupo de citrato ( $p = 0,06$ ) y que 3 pacientes del grupo de citrato sufrieron un evento adverso leve por la propia solución (2 disgeusia y 1 diarrea).

Todas las comparaciones de variables combinadas que incluyen la BRC con cualquier otra variable de las mencionadas, incluyendo muerte por cualquier causa, otorgan superioridad a la solución basada en citrato sobre la heparina.

#### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La nueva solución de sellado basada en citrato es bien tolerada y cuando se compara con heparina reduce de forma significativa el riesgo de infección relacionada con el catéter, proporcionando similar protección frente a la disfunción y la trombosis.

#### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El catéter como acceso vascular en diálisis crónica adolece de serios problemas, como son la infección y la disfunción-trombosis, que le confieren una elevada morbimortalidad y lo convierten en el menos adecuado<sup>1</sup>. No obstante, su prevalencia es alta y no es fácil reducirla<sup>2</sup>. El sellado de las luces con diferentes soluciones antibióticas y/o anti-trombóticas pretende prevenir estas complicaciones. La solución ideal debería reducir la tasa de infecciones más allá de la obtenida por la aplicación de medidas universales (muy eficaces cuando se aplican rigurosamente<sup>3</sup>), tener propiedades antitrombóticas sin efecto a nivel sistémico y además ser ventajosa en coste-eficacia frente al sellado estándar con heparina. Diversas soluciones de cebado con antibióticos han demostrado ya su utilidad en la prevención de los episodios de bacteriemia<sup>4</sup> al igual que el citrato a altas concentraciones<sup>5</sup>, pero con potenciales efectos adversos graves. Los autores del estudio Azeptic justifican su ensayo basándose en la posibilidad de aparición de resistencias y en la necesidad de poder prescindir del uso de heparina, dados sus efectos sistémicos inevitables y su posible papel en la formación del biofilm. Se trata del ensayo clínico aleatorizado de mayor número de pacientes publicado hasta la fecha que compara una solución de cebado del catéter con heparina.

Los resultados para la variable principal, BRC, son excelentes para la solución con citrato superando ampliamente al grupo control con heparina, RR: 0,33 (0,14-0,77). Esta diferencia es aún más notoria si tenemos en cuenta que la incidencia de BRC en el grupo control es de por sí muy baja, 0,82 episodios/1000 días-catéter (similar a la que presentan los grupos de intervención en otros ECC<sup>6</sup>), sin duda fruto de la aplicación estricta de medidas universales de profilaxis de la infección durante el estudio por los dos grupos. Además, el efecto protector es mucho más llamativo en las primeras semanas de uso, lo que podría ser de gran utilidad en aquellos catéteres que se usan de forma temporal durante períodos cortos de tiempo antes de disponer de un mejor acceso vascular.

Por otra parte, la nueva solución no es inferior a la heparina en cuanto a disfunción y trombosis de catéteres ni parece tener más efectos adversos incluyendo muerte por cualquier causa, una variable de estudio obligada cuando se evalúa una intervención con posibles efectos indirectos o diferidos.

Sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones que afectan tanto a su validez interna como externa. En primer lugar, la ausencia de enmascaramiento de la intervención aumenta la posibilidad del llamado sesgo de vigilancia o preferencia, que de forma no intencionada suele jugar en general a favor del grupo experimental, en este caso extremando las precauciones en la manipulación del catéter. Por otra parte, el estudio se diseñó contando con una tasa esperada de eventos mucho mayor (3,1 episodios de BRC/1000 días-catéter) que la que luego se obtuvo en el grupo control, casi 4 veces menor. Esto reduce claramente la potencia estadística del estudio, aunque el resultado es positivo porque el efecto de la intervención es mucho mayor del esperado (reducción de riesgo del 70%). Para terminar, cabe señalar la falta de un análisis de coste-eficacia que dimensione adecuadamente la bondad de la nueva solución.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores: hay que insistir en la enorme efectividad de las medidas universales de profilaxis de la infección del catéter para hemodiálisis.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Hemodiálisis.

**Subtema:** Accesos vasculares.

**Tipo de artículo:** Prevención.

**Palabras clave:** Catéter de hemodiálisis. Soluciones de sellado. Infección relacionada con el catéter.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto.

**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).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S248-S73.
2. Arenas MD, Malek T, López-Collado M, Gil MT, Moledous A, Morales A, et al. Operación retirada de catéteres venosos tunelizados en una unidad de diálisis. ¿Es posible cambiar la tendencia en el uso creciente de estos? *Nefrología* 2009;29:318-26.
3. Albalade M, Pérez García R, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. ¿Hemos olvidado lo más importante para prevenir las bacteriemias en pacientes portadores de catéteres para hemodiálisis? *Nefrología* 2010;30:573-7.
4. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2008;47:83-93.
5. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, ter Wee PM, van Geelen JA, Groeneveld JO, et al., CITRATE Study Group. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2769-77.
6. Rabindranath KS, Bansal T, Adams J, Das R, Shail R, MacLeod AM. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3763-74.