

¿Es superior la solución de cebado con taurolidina/heparina frente a heparina, en términos de eficacia y seguridad, para prevenir la bacteriemia relacionada con el catéter tunelizado de pacientes en hemodiálisis?

Agarwal AK, Roy-Chaudhury P, Mounts P, Hurlburt E, Pfaffle A, Poggio EC. Taurolidine/Heparin Lock Solution and Catheter-Related Bloodstream Infection in Hemodialysis. A Randomized, Double-Blind, Active-Control, Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:1446-55.

Análisis crítico: Ramon Roca-Tey  <https://orcid.org/0000-0003-2659-5578>

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Mollet. Fundació Sanitària Mollet. Mollet del Vallès. Barcelona. Presidente del GEMAV (Grupo Español Multidisciplinar del Acceso Vascular) 2019-2023. Coordinador del grupo de trabajo del acceso vascular de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Coordinador del grupo de trabajo del acceso vascular de la Sociedad Catalana de Nefrología (SCN). Miembro del Patronato de la Fundación Española de Diálisis (FED). Miembro de la Junta Directiva de la Vascular Access Society (VAS) 2011-2023

NefroPlus 2024;16(1):61-64

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico denominado LOCK IT-100 en fase 3, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de control activo. Respecto al tiempo de seguimiento (días con catéter) fue de 43,954 para el grupo de cebado con taurolidina/heparina y de 44,836 para el grupo de cebado únicamente con heparina hasta el análisis provisional del estudio efectuado por el Data and Safety Monitoring Board (DSMB), entidad independiente que recomendó la finalización anticipada del ensayo por motivos de eficacia demostrada sin problemas de seguridad.

■ Asignación

- Asignación al azar 1:1 a taurolidina/heparina o heparina únicamente. La aleatorización se realizó de forma centralizada utilizando bloques permutados de tamaño 4 sin estratificación adicional. Todos los pacientes, investigadores, personal del estudio y personal del centro de diálisis desconocían la asignación del tratamiento.

■ Enmascaramiento

- Seguimiento enmascarado doble ciego.

■ Ámbito

- Estudio realizado en 70 centros de diálisis de EE. UU. Según los autores del artículo, participaron en el estudio 3 tipos de centros de diálisis distintos entre sí: grandes organizaciones de diálisis, centros independientes y el US Veterans Affairs System.

■ Pacientes

■ Criterios relevantes de inclusión de los pacientes

- Edad \geq 18 años.
- Pacientes prevalentes tratados mediante hemodiálisis 2 veces o más por semana en una unidad de hemodiálisis para pacientes ambulatorios.
- Acceso vascular consistente en un catéter venoso central tunelizado de poliuretano o silicona con manguito o *cuff*.
- Los catéteres debían estar colocados durante 14 días o más tiempo.
- Los catéteres debían haberse utilizado con éxito para dializar al participante 2 veces o más antes de la selección.

■ Criterios relevantes de exclusión de los pacientes

- Tratamiento con antibióticos 14 días o menos desde la selección.
- Infección en el sitio de salida del catéter.
- Tratamiento trombolítico (activador del plasminógeno tisular) en el catéter actual del paciente a los 30 días o menos de la aleatorización.
- Inmunosupresión sistémica (p. ej., pacientes en tratamiento activo con inmunosupresores).
- Cáncer con esperanza de vida de 6 meses o menos.

■ Número de pacientes en cada grupo

Hubo 397 en el grupo de taurolidina/heparina y 398 en el grupo de heparina.

■ Intervención

La intervención del ensayo fue la administración de una solución compuesta por la asociación del fármaco anti-

biótico taurolidina (13,5 mg/ml) y heparina (1.000 U/ml) para cebar el catéter venoso central tunelizado para hemodiálisis.

El grupo de comparación recibió únicamente el cebado del catéter venoso central tunelizado para hemodiálisis mediante heparina (1.000 U/ml).

El análisis se ha realizado según el principio de intención de tratar de forma preventiva la bacteriemia relacionada con el catéter venoso central para hemodiálisis.

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de un evento de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central para hemodiálisis. Las variables de resultado secundarias evaluaron el impacto del fármaco del estudio sobre la función del catéter e incluyeron la retirada del catéter por cualquier motivo y su pérdida de la permeabilidad.

■ Tamaño muestral



Se realizó una evaluación del tamaño muestral necesario para probar la hipótesis planteada. Este ensayo se diseñó para lograr una potencia del 80% para la comparación del criterio de valoración principal entre los grupos del estudio de acuerdo con las siguientes especificaciones: pruebas realizadas con un nivel alfa del 5% global bilateral, solución de taurolidina/heparina

asociada con una reducción del 55% en el riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter en relación con el control (es decir, reducción del riesgo que podría esperarse sobre la base de estudios previos) y un análisis provisional realizado en el punto medio del ensayo con un nivel alfa ajustado utilizando el método de Pocock. En total, se calcularon 56 eventos de bacteriemia relacionada con el catéter para lograr la potencia deseada y las tasas de eventos fueron monitorizadas durante el transcurso del ensayo para determinar los tiempos de los análisis estadísticos provisionales y finales. Se determinó que, aproximadamente, 900 pacientes fueran aleatorizados.

■ Promoción o patrocinio

Este ensayo clínico fue patrocinado por la empresa CorMedix Inc. Consta la declaración de conflicto de intereses de todos los coautores del estudio publicado. Este manuscrito fue publicado en línea el 6 de septiembre de 2023. A raíz de este ensayo principalmente, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en noviembre de 2023 que la combinación taurolidina/heparina fuera la primera solución antimicrobiana de cebado del catéter autorizada en EE. UU. para la reducción de la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central en pacientes adultos tratados con hemodiálisis. La empresa CorMedix ha comercializado en esta solución de cebado en EE. UU. con el nombre de DefenCath®.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes antes de iniciar el estudio. Todas las características demográficas y clínicas basales eran comparables entre los grupos del estudio.

Resultados de la variable principal

En la población de análisis completo ($n = 795$), 9 participantes en el grupo de taurolidina/heparina ($n = 397$; 2%) y 32 participantes en el brazo de heparina ($n = 398$; 8%) tuvieron una bacteriemia relacionada con el catéter. Las tasas de eventos por 1.000 días de catéter fueron 0,13 y 0,46, respectivamente, y la diferencia en el tiempo hasta la bacteriemia fue estadísticamente significativa, lo que favoreció al grupo de taurolidina/heparina ($p < 0,001$). La *hazard ratio* fue de 0,29 (intervalo de confianza del 95%, de 0,14 a 0,62), lo que corresponde a una reducción del 71% en el riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter con taurolidina/heparina frente a heparina.

Resultados de las variables secundarias

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos del estudio en el tiempo hasta la retirada del catéter por cualquier motivo o por la pérdida de permeabilidad del catéter.

Efectos secundarios

La seguridad de la solución taurolidina/heparina fue comparable a la de la heparina en solitario. Globalmente, 314 pacientes (79%) en el grupo de taurolidina/heparina y 315 (79%) en el grupo de heparina experimentaron un efecto adverso. La mayoría de estos fueron de intensidad leve a moderada y no hubo ningún efecto secundario grave con una relación probable o definitiva con el fármaco del estudio. No se informaron efectos adversos asociados con el paso inadvertido y poco frecuente de taurolidina/heparina al torrente circulatorio a través del catéter. La retirada precoz del estudio debido a un efecto secundario fue rara y similar entre

ambos grupos. La tasa de mortalidad fue comparable entre ambos grupos (5%). La cardiopatía fue la causa más frecuente de muerte (cinco casos en cada brazo).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La solución antimicrobiana de cebado con taurolidina/heparina reduce el riesgo de desarrollar una bacteriemia relacionada con el catéter en comparación con la heparina estándar en los pacientes del estudio tratados con hemodiálisis mediante catéter venoso central y con un perfil de seguridad comparable.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Análisis crítico de la metodología

Existen varios aspectos de este estudio que merecen ser comentados (v. Notas metodológicas): promoción del ensayo clínico, ámbito del estudio, número de sesiones semanales de hemodiálisis y tasa basal de bacteriemia relacionada con el catéter.

Consecuencias clínicas del estudio

Si el resultado de este ensayo clínico se ratifica en otros estudios sin algunas de sus limitaciones metodológicas, el cebado del catéter tunelizado mediante la solución de taurolidina/heparina permitirá la prevención de la bacteriemia relacionada con el catéter y, por tanto, la reducción de la morbilidad del paciente prevalente tratado con hemodiálisis mediante un catéter venoso central tunelizado.

Evidencia conceptual que aporta

Administración de una solución de cebado antimicrobiana de forma rutinaria a todos los enfermos en hemodiálisis a través de un catéter venoso central tunelizado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La solución del cebado de taurolidina/heparina puede ser eficaz para reducir la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central tunelizado en pacientes prevalentes tratados con hemodiálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Acceso vascular para hemodiálisis

Tema: Bacteriemia relacionada con el catéter de diálisis

Palabras clave: Hemodiálisis. Acceso vascular. Catéter venoso central. Infección. Bacteriemia relacionada con el catéter. Antibiótico. Solución antimicrobiana de cebado del catéter

NIVEL DE EVIDENCIA: 1a

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

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

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Promoción del ensayo clínico

Estoy convencido de que la promoción de este estudio por la empresa que ha comercializado la solución de cebado con taurolidina/heparina no ha repercutido en su calidad, resultados y conclusiones. Como consta en su declaración de conflicto de intereses, casi todos los coautores del estudio tienen una relación directa o indirecta con la empresa que ha comercializado esta solución de cebado. Sin embargo, hay que destacar que la DSMB, como entidad independiente, recomendó la finalización anticipada del ensayo por motivos de eficacia demostrada y que la FDA autorizó que la combinación taurolidina/heparina fuera la primera solución antimicrobiana de cebado del catéter autorizada en EE. UU. para reducir la incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter.

Ámbito del estudio

Este ensayo clínico ha sido realizado en 3 tipos de centros de diálisis distintos entre sí (n = 70): grandes organizaciones de diálisis, centros independientes y el US Veterans Affairs System. Aunque los autores comentan que «todos los participantes recibieron una

atención estándar según las guías de práctica actuales para todos los aspectos de la hemodiálisis», es posible que las medidas de asepsia no fueran iguales y/o que los protocolos de manipulación del catéter fueran distintos. Los métodos de asepsia en el manejo del catéter constituyen la piedra angular para evitar su infección.

Número de sesiones semanales de hemodiálisis

Según los criterios de inclusión, los pacientes fueron tratados con hemodiálisis a través del catéter 2 veces a la semana como mínimo, pero no se especifica el porcentaje de los tratados 2, 3 o más de 3 días a la semana. Como es de suponer, cuanto mayor es el número de sesiones/semana, mayor será la manipulación del catéter por semana y, por tanto, mayor será también el riesgo de infección de este.

Tasa basal de bacteriemia relacionada con el catéter

No he podido encontrar en el artículo la tasa basal de bacteriemia relacionada con el catéter de cada centro. Es lógico suponer que la reducción de la incidencia de bacteriemia será superior en los centros con tasas basales elevadas y, viceversa, la solución de cebado antimicrobiano no tendrá una gran repercusión en los centros con tasas basales bajas de bacteriemia. En este sentido, la última actualización de la Guía KDOQI sugiere que puede considerarse el uso selectivo de cebados antibióticos profilácticos específicos en pacientes que necesitan un catéter venoso central de larga duración con un riesgo elevado de bacteriemia relacionada con el catéter (p. ej., múltiples bacteriemias relacionadas con el catéter previas), especialmente en centros con tasas altas de bacteriemia por catéter (> 3,5/1.000 días de catéter).

■ NOTAS CLÍNICAS

- Es importante recordar que el seguimiento estricto de los protocolos de asepsia durante el manejo del catéter tunelizado debe ser la piedra angular para evitar cualquier infección de este: orificio de salida, tunelitis y bacteriemia por catéter¹. Se considera que una tasa elevada de bacteriemia relacionada con el catéter indica un mal cumplimiento con las medidas universales de asepsia².
- Hasta la fecha, se recomendaba no utilizar habitualmente la profilaxis antibiótica en el sellado del catéter² o bien únicamente de forma restringida en las unidades de diálisis con tasas altas de bacteriemia por catéter³. Parece que este ensayo clínico abre una puerta para generalizar el cebado antimicrobiano a todos los pacientes portadores de catéter tunelizado.
- En ocasiones, los árboles no nos dejan ver el bosque. Aunque pueda parecer demagógico, cuanto mayor es el porcentaje de pacientes dializados a través de un catéter venoso tunelizado en una Unidad de diálisis, mayor es el riesgo de infección de este acceso vascular y de tener una tasa elevada de bacteriemia relacionada con el catéter con la consiguiente morbimortalidad asociada⁴. Por tanto, además de dedicar recursos a la prevención y tratamiento de la infección del catéter, el mayor esfuerzo de los gestores sanitarios debería concentrarse en aumentar el porcentaje de pacientes prevalentes en hemodiálisis mediante un acceso arteriovenoso y reducir así el número de pacientes dializados por catéter⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albalade M, Pérez-García R, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. Have we forgotten the most important thing to prevent bacteremias associated with tunneled hemodialysis catheters? *Nefrologia (Engl Ed)*. 2010;30:573-7.
2. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, et al.; by the Spanish Multidisciplinary Vascular Access Group (GEMAV). Spanish Clinical Guidelines on vascular access for hemodialysis. *Nefrologia* 2017;37(Suppl 1):1-191.
3. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al.; KDOQI Vascular Access Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(Suppl 2):S1-S164.
4. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, Cao H, Tort J; Catalan Renal Registry Committee. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access*. 2016;17:20-8.
5. Roca-Tey R. Vascular access for haemodialysis: an unresolved issue. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2010;30:280-7.