

¿El lavado de los catéteres centrales con urokinasa reduce las tasas de infección por estafilococo coagulasa-negativo?

Van Rooden CJ, Schippers EF, Guiot HFL, et al. Prevention of coagulase-negative Staphylococcal central venous catheter-related infection using urokinase rinses: a randomized double-blind controlled trial in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26:428-33.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucia**

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo controlado aleatorizado. No consta el tiempo de seguimiento.

■ Registro

No consta registro del ensayo.

■ Asignación

- Aleatorizada con sobres opacos.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego para los investigadores y participantes.

■ Ámbito

- Departamento de Hematología de un centro terciario de referencia en Holanda.

■ Pacientes

- Adultos con Catéter Venoso Central (CVC) tunelizado antes de quimioterapia intensiva o de condicionamiento previo a trasplante de médula ósea o de células madre de sangre periférica, que ocasionaba disrupción de mucosas y granulocitopenia grave (polimorfonucleares $<0,1 \times 10^9/l$) al menos durante 14 días. Los CVC (subclavia o yugular) se sellaron con heparina (5.000 U/ml) y se utilizaron para administración de fármacos citotóxicos y tratamiento de soporte. Se permitió la extracción de sangre a través del catéter con fines diagnósticos y de monitorización. No se administró tratamiento antibiótico profiláctico específico para las infecciones asociadas al CVC.

■ Intervenciones

- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con tres lavados por semana con urokinasa (5 ml con 5.000 U/ml) o con placebo (5 ml de salino 0,9%) en infusión lenta durante 15 minutos. Al finalizar la infusión, el CVC se dejó sellado al menos durante 30 minutos antes de poder utilizarlo. La primera dosis de fármaco en estudio se administró antes del día +7 de inserción del CVC.

■ Tratamiento antibiótico profiláctico, monitorización y manejo clínico

Para prevenir infecciones por bacterias aeróbicas gramnegativas, *Streptococcus viridans* y *Candida* se incluía tratamiento oral con neomicina, polimixina B,

ácido pipemídico y amfotericina B. Tras 10 días de tratamiento, las dosis se redujeron a la mitad. A partir del día de inserción del CVC, se cultivó de forma rutinaria el líquido de sellado cada 48 horas. Este intervalo se redujo a 24 horas en caso de cultivo positivo. En cada pico febril (temperatura $\geq 38,5$ °C) u otros signos o síntomas de infección (hipotensión, escalofríos o taquicardia) se obtuvieron dos hemocultivos, uno a través del CVC y otro de vena periférica. Se repitieron diariamente los hemocultivos en presencia de signos de infección hasta el aislamiento de un microorganismo. Se obtuvo un exudado para cultivo si había signos inflamatorios en el orificio de entrada del CVC. Se realizaron cultivos de punta de catéter sólo para confirmar el diagnóstico de infección asociada al CVC. Se definieron dos tipos de infección: local (infección del orificio de salida y colonización significativa del catéter) y sistémica (bacteriemia) asociadas al CVC, que se definieron con criterios establecidos de antemano. En caso de infección local demostrada, se inició tratamiento antibiótico apropiado, sin retirada del CVC. No se inició tratamiento antibiótico si sólo un cultivo del líquido de sellado resultó positivo. En casos de infección sistémica, se inició tratamiento empírico con ceftazidima y teicoplanina que se suspendieron si los cultivos resultaron negativos >72 h. El tratamiento antibiótico se ajustó al menor espectro posible en caso de diagnóstico microbiológico de septicemia asociada al CVC.

■ Variables de resultado

Principal: cualquier infección local o sistémica por estafilococo coagulasa-negativo asociada al CVC.

■ Tamaño muestral

- Estimado en 180 pacientes para detectar una disminución del 50% en el riesgo de infección por estafilococo coagulasa-negativo, asumiendo una tasa del 45% en el grupo control, con una potencia estadística del 80%, un error de tipo 1 bilateral de 0,05 y una pérdida de seguimiento estimada en el 10%.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar.

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado con una beca de la Fundación Holandesa del Corazón. Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

ANÁLISIS BASAL DE LOS GRUPOS

De los 161 pacientes consecutivos aleatorizados, 83 fueron incluidos en el grupo de tratamiento con urokinasa (grupo 1) y 78 en el grupo de tratamiento con salino (grupo 2). Sólo un paciente (1,2%) del primer grupo retiró su consentimiento tras cuatro dosis del fármaco de estudio por náuseas; el resto completó el ensayo. La edad media (SD) fue de 42,5 (15,3) años y el 55% eran varones. No hubo diferencias entre los grupos en la enfermedad neoplásica de base ni en el tratamiento de quimioterapia administrado. El tiempo medio (SD) de permanencia del catéter fue de 30,4 (1,6) días.

| Variable principal | Grupo urokinasa (n = 82) | Grupo placebo (n = 78) |
|--|---------------------------------|------------------------|
| Cualquier infección por estafilococo coagulasa-negativo asociada al CVC (%) | 15/82 (18,3%) | 19/78 (24,4%) |
| RR (IC 95%) | 0,75 (0,41 a 1,37) | |
| RAR (%) (IC 95%) | 6,1% (-6,6 a 18,7%) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 25% (-37 a 59%) | |
| NNT (IC 95%) | NNTB 17 (NNTB 6 a ∞ a NNTH 13)* | |
| Infección local por estafilococo coagulasa-negativo asociada al CVC (%) | 9/82 (11%) | 5/78 (9%) |
| RR (IC 95%) | 1,71 (0,60 a 4,87) | |
| RRR (%) (IC 95%) | -71% (-387 a 40%) | |
| Infección sistémica por estafilococo coagulasa-negativo asociada al CVC (%) | 6/82 (7,3%) | 14/78 (17,9%) |
| RR (IC 95%) | 0,41 (0,16 a 1,01) | |
| RRR (%) (IC 95%) | 59% (-1 a 84%) | |

Variables secundarias

| | | |
|--|--------------------|-------------|
| Infección asociada al CVC por otros patógenos (%) | 3/82 (3,7) | 2/78 (2,6) |
| RR (IC 95%) | 1,43 (0,29 a 7,14) | |
| Septicemia no asociada al CVC (%) | 7/82 (8,5) | 7/78 (9,0) |
| RR (IC 95%) | 0,95 (0,35 a 2,60) | |
| Retirada prematura del CVC (%) | 17/82 (3,7) | 21/78 (2,6) |
| RR (IC 95%) | 0,77 (0,44 a 1,35) | |
| Complicaciones secundarias al CVC (%) | 1/82 (1,2) | 7/78 (9,0) |
| RR (IC 95%) | 0,14 (0,02 a 0,85) | |

Dos pacientes con septicemia asociada a CVC, ambos del grupo 2, desarrollaron abscesos metastáticos (pulmonares y articular) y seis pacientes, cinco del grupo 2 y sólo uno del grupo de la urokinasa, trombosis venosa asociada al CVC, diagnosticada mediante ecografía-doppler o venografía, en todos los casos tras septicemia asociada al CVC.

* Ver nota metodológica: intervalo de confianza del número necesario para tratar (F. García López). Nefrología 2006;26(5):33. http://www.senefrobe.org/notas_metodologicas_publico.asp, 16 de noviembre de 2006.

Efectos secundarios

No se describen efectos adversos del tratamiento con urokinasa, excepto náuseas en un paciente que obligó a la interrupción prematura del tratamiento. Hubo seis muertes a lo largo del tratamiento, cinco en el grupo de urokinasa frente a una en el de salino (RR 4,8; IC 95% 0,74 a 30,7). Un paciente del grupo de urokinasa falleció de hemorragia cerebral, tres semanas después de la última infusión de urokinasa y en presencia de trombopenia grave. Las otras causas de muerte fueron insuficiencia cardíaca (n = 1), septicemia por *Candida* (n = 2), fallo multiorgánico (n = 1) y enfermedad de injerto frente a huésped (n = 1).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La administración de urokinasa contribuye a una reducción clínicamente significativa de las septicemias por estafilococo coagulasa-negativo en pacientes tratados con quimioterapia para neoplasias hematológicas, aunque el número total de infecciones asociadas al CVC no se reduzca.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Ensayo controlado aleatorizado, con varios aspectos de la metodología utilizada y el análisis realizado que merecen un comentario crítico:

- Las tasas de incidencia se deberían expresar como número de eventos por día-paciente de permanencia del catéter venoso central.
- La variable principal de resultado es la aparición de cualquier infección, bien local en sus dos variantes (infección del orificio de entrada del catéter o colonización de la luz) o infección sistémica. Por ello, el revisor discrepa de las conclusiones de los autores del estudio, ya que el resultado de la variable principal combinada es negativo; es decir, que no existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de infección entre el grupo control con salino y el tratado con urokinasa.
- Incluso al realizar el análisis individual de los componentes de la variable principal, aunque las tasas de infección sistémica del grupo con urokinasa son menores que las del grupo control, esta diferencia tampoco alcanza, bien es cierto que por poco, la significación estadística (el IC 95% incluye el 1).
- Las tasas de infección local son mayores, aunque también sin significación estadística, y en el sentido opuesto, es decir, en el grupo tratado con urokinasa que en el de salino. Esto contradice la hipótesis biológicamente plausible de que una disminución del *biofilm* en los catéteres tratados con infusión periódica de urokinasa sería capaz de reducir la colonización por microorganismos y, de forma secundaria, los episodios de bacteriemia asociados al catéter.
- Aunque se asegura que el análisis se ha realizado por intención de tratar, en el denominador del grupo de tratamiento activo no se contabiliza el paciente retirado por intolerancia a la urokinasa.
- Es posible que los resultados sean negativos por falta de potencia del ensayo, ya que la tasa de infección del grupo control (24,5%) es casi la mitad de lo estimado (45%) para el cálculo del tamaño muestral.
- Sin embargo, la tasa de complicaciones, es decir, abscesos metastáticos y trombosis venosa siempre asociada a septicemia por catéter, fue menor (y es el único hallazgo estadísticamente significativo del ensayo) en el grupo tratado con urokinasa. Existe un ensayo previo publicado¹ que también muestra una reducción significativa del 21 al 6% ($p = 0,02$) en los pacientes que recibieron urokinasa, además de heparina no fraccionada, para el evento combinado de disfunción e infección asociada al CVC. Por otro lado, otro ensayo² muestra una tasa similar ($p = 0,50$) de infección asociada al CVC en pacientes tratados con lavados periódicos con urokinasa (20%) o con heparina no fraccionada (25%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ray CE Jr, Shenoy SS, McCarthy PL, et al. Weekly prophylactic urokinase installation in tunnelled central venous access devices. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:1330-4.
2. Solomon B, Moore J, Arthur C, et al. Lack of efficacy of twice-weekly urokinase in the prevention of complications associated with Hickman catheters: A multicenter randomised comparison of urokinase versus heparin. *Eur J Cancer* 2001;37:2379-84.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las tasas de infección global por estafilococo coagulasa-negativo asociada al CVC no se reducen con la utilización de urokinasa, aunque exista una tendencia a una disminución en las infecciones sistémicas y en la incidencia de complicaciones (abscesos metastáticos y trombosis venosa secundaria). No se justifica su utilización a la vista de la evidencia disponible.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis.

Tema: Infección de catéter venoso central.

Palabras clave: Infección de catéter venoso central. Prevención con urokinasa. Complicaciones. Mortalidad. Hemodiálisis periódica.

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: D.

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