

ANEXOS AL APARTADO 6

Pregunta Clínica XXIX. ¿Qué influencia tienen los diferentes tipos de cebado o sellado de las luces del catéter venoso central en la disfunción y en la infección del mismo?

Sellado con citrato versus heparina	
La revisión sistemática con meta-análisis de Zhao 2013 incluyó 13 ensayos controlados aleatorios, que incluyeron 1770 pacientes y 221.064 días de catéter, que comparaban el citrato (solo o con antimicrobianos) frente a la heparina para el sellado del catéter venoso central. Los resultados eran los siguientes:	
- <u>retirada del catéter por mala circulación</u>: no diferencias significativas entre ambos. - <u>citrato solo vs heparina</u>: RR 0,94 IC 95%: 0,59 a 1,49; p=0,78 (3 ECAs y 21.378 días de catéter). - <u>citrato + antimicrobianos vs heparina</u>: RR 1,06, IC 95%: 0,41 a 2,69; p=0,91 (3 ECAs y 143.604 días de catéter).	Calidad moderada
- <u>duración media del catéter</u>: diferencia de medias, -32,81 días IC 95% -82,91 a 17,29, p=0,2 (3 ECAs).	Calidad baja
- <u>incidencia de hemorragias</u>: RR 0,48 IC 95%: 0,30 a 0,76, p=0,002, (2 ECAs) significativamente menor en los pacientes que recibieron sellado con citrato. - <u>trombosis del catéter</u>: RR 1,04 IC 95%: 0,46 a 2,34, p=0,9 (2 ECAs), diferencia no significativa estadísticamente. - <u>tratamientos trombolíticos</u>: - o <u>citrato solo vs heparina</u>: RR 1.25 IC 95%: 0,74 a 2,11 p=0,41 (3 ECAs y 55.851 días de catéter) [I²: 77%], diferencia no significativa estadísticamente. - o <u>citrato + gentamicina vs heparina</u>: RR 0,62 IC 95%: 0,38 a 1,00; p=0,05 (2 ECAs con 76.496 días de catéter). - o <u>citrato + taurolidina vs heparina</u>: RR 2,47 IC 95%: 1,68 a 3,63; p<0,00001 (1 ECA con 150.118 días de catéter). - <u>mortalidad por todas las causas</u>: RR 0,81 IC 95%: 0,53 a 1,23, p=0,3 (7 ECAs), no significativa estadísticamente.	Calidad moderada
- <u>readmisiones relacionadas con el catéter</u>: RR 0,61 IC 95%: 0,13 a 2,74, p=0,5 (2 ECAs), no significativa estadísticamente. - <u>bacteriemias relacionadas con el catéter</u>: - o El meta-análisis combinado global encontraba que los sellados con citrato eran mejores que los de heparina: RR 0,39 IC 95%, 0,27 a 0,56, p < 0,001 (11 ECAs con 217.128 días de catéter). - o Pero el análisis de subgrupos mostró que los sellados con distintos antimicrobianos eran mejores que la heparina, pero con el sellado con solo citrato la diferencia no era estadísticamente significativa. - o <u>citrato solo vs heparina</u>: RR 0,54, IC 95%: 0,22 a 1,30; p=0,17 (3 ECAs con 56.746 días de catéter) [I²: 67%]. - o <u>citrato + gentamicina vs heparina</u>: RR 0,25 IC 95%: 0,13 a 0,47; p=0,0001 (4 ECAs	Calidad baja

con 85.343 días de catéter). - o <i>citrato + taurolidina vs heparina</i>: RR 0,45 IC 95%: 0,27 a 0,77; p=0,003 (3 ECAs con 25.370 días de catéter). - o <i>citrato + azul de metileno + metilparabeno + propilparabeno vs heparina</i>: RR 0,29 IC 95%: 0,12 a 0,72; p=0,008 (1 ECA con 49.669 días de catéter). El análisis desagregado por niveles de concentración del citrato mostraba que las concentraciones bajas (1,04%-4%) a moderadas (4,6%-7%) de sellado con citrato se asociaron con una menor incidencia de esas infecciones (p<0,001 y p=0,003, respectivamente), pero los pacientes que recibieron alta concentración (30%-46,7%) de citrato no tenían diferencias significativas frente a sellados con heparina (p=0,3). - <u>infecciones del sitio de salida</u>: diferencias no significativas estadísticamente. - o <i>citrato solo vs heparina</i>: RR 0,73, IC 95%: 0,35 a 1,53; p=0,41 (4 ECAs con 59.942 días de catéter) [I²: 60%]. - o <i>citrato + gentamicina vs heparina</i>: RR 0,57 IC 95%: 0,20 a 1,57; p=0,28 (2 ECAs con 78.683 días de catéter). - o <i>citrato + taurolidina vs heparina</i>: RR 1,09 IC 95%: 0,44 a 2,74; p=0,85 (2 ECAs con 21.175 días de catéter).	
Sellado con heparina versus activador tisular del plasminógeno (ATP)	
Las revisiones publicadas sobre este tema (Wang 2013; Firwana 2014) localizan un ECA de diseño paralelo, el de Hemmelgarn (2011), y dos de diseño cruzado (Gittins 2007; Schenk 2000). Firwana señala que estos dos últimos estudios de diseño cruzado reportaban los resultados al final de las dos fases del estudio. Por ello se presentan a continuación solo los resultados del ECA de diseño paralelo.	
El ECA de Hemmelgarn (2011) con 125 pacientes que compara heparina tres días a la semana frente a ATP un día a la semana y heparina otros dos posteriores a la semana, con los siguientes resultados: - <u>mal funcionamiento del catéter</u>: HR 1,91 IC 95%: 1,13 a 3,22; p=0,02. Grupo solo heparina 40/115= 34,8%; grupo ATP 22/110= 20%. - <u>bacteriemia relacionada con el catéter</u>: HR 3,30, IC 95% 1,18 a 9,22, p=0,02).15 pacientes (13.0%) del grupo solo heparina y 5 (4.5%) del grupo ATP (correspondiendo a 1,37 and 0,40 episodios por 1000 días-paciente, respectivamente; p=0,02). - <u>eventos adversos graves</u> en 23 pacientes (20,9%) que recibieron ATP y 34 (29,6%) que recibieron heparina (p=0,14), RR 0,70 IC 95%: 0,44 a 1,12. El análisis desagregado por tipo de evento no encuentra diferencias tampoco estadísticamente significativas en <u>hospitalización</u>, <u>sangrado</u> o <u>mortalidad</u>.	Calidad moderada

Resumen de la evidencia	
Sellado con citrato versus heparina Meta-análisis de ECAs no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre sellado con citrato y sellado con heparina en relación a duración media del catéter, trombosis del catéter, retiradas del catéter, readmisiones relacionadas con el catéter, bacteriemias, infecciones del sitio de salida, o mortalidad, siendo menor en tratados con citrato la incidencia de hemorragias.	Calidad moderada
Sellado con citrato más antimicrobianos versus heparina Meta-análisis de ECAs encuentran que añadir antimicrobianos al citrato en el sellado no se asocia con diferencias en la duración del catéter o en la retirada del mismo por mala circulación. Añadir gentamicina al citrato se asocia a menor riesgo de bacteriemias e infecciones del sitio de salida. Añadir taurolidina al citrato se asocia a menor riesgo de bacteriemias, pero no de infecciones del sitio de salida.	Calidad moderada
Sellado con heparina versus activador tisular del plasminógeno (ATP) Un ECA que compara heparina tres días a la semana frente a ATP un día a la semana y heparina otros dos días posteriores a la semana encuentra que la opción con ATP se asocia a menor riesgo de malfuncionamiento del catéter y de bacteriemia relacionada con el catéter.	Calidad moderada
Valores y preferencias de los pacientes <i>No se han identificado estudios relevantes relacionados con este aspecto.</i>	
Uso de recursos y costes El ECA de Hemmelgarn (2011) estima los costes medios (en dólares canadienses) de <u>activador tisular del plasminógeno (ATP) y heparina</u> en \$1,794 y \$195, respectivamente, y el costo de manejo de las complicaciones asociadas a un mal funcionamiento del catéter y bacteriemia relacionada con el catéter por paciente fue de \$156 con ATP y \$582 con heparina. Por lo tanto, el costo incremental de la atención de pacientes con ATP en comparación con la heparina fue \$1.173 por paciente, o \$13.956 por episodio de bacteriemia relacionada con el catéter impedido.	
Recomendaciones [Propuesta]	
Débil	En los catéteres venosos centrales para hemodiálisis se recomienda el sellado con heparina, con citrato -solo o con antimicrobianos-, o con activador tisular del plasminógeno alternado con heparina.

Bibliografía

Firwana BM, Hasan R, Ferwana M, Varon J, Stern A, Gidwani U. Tissue plasminogen activator versus heparin for locking dialysis catheters: A systematic review. *Avicenna J Med*. 2011 Oct; 1 (2):29-34.

Gittins NS, Hunter-Blair YL, Matthews JN, Coulthard MG. Comparison of alteplase and heparin in maintaining the patency of paediatric central venous haemodialysis lines: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2007; 92: 499-501.

Hilleman D, Campbell J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2011 Oct; 31(10):1031-40.

Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, LeBlanc M, Faris P, Barre P, Zhang J, Scott-Douglas N; Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin Study Group. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2011; 364: 303-312.

Niyyar VD. Catheter dysfunction: the role of lock solutions. *Semin Dial*. 2012 Nov-Dec; 25(6):693-9.

Schenk P, Rosenkranz AR, Wolfl G, Horl WH, Traindl O. Recombinant tissue plasminogen activator is a useful alternative to heparin in priming quinton permcath. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:130-6.

Wang AY, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Jardine MJ. Anticoagulant therapies for the prevention of intravascular catheters malfunction in patients undergoing haemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov; 28(11):2875-88.

Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, Fu P. Citrate Versus Heparin Lock for Hemodialysis Catheters: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2013 Oct 11. pii: S0272-6386(13)01202-X.

Tabla 1. ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio	Causa de la exclusión
Niyyar 2011	Revisión narrativa.
Hilleman 2011	No analiza el efecto de diferentes tipos de cebado o sellado de las luces del catéter venoso central en la disfunción y en la infección del mismo. Se centra en el tratamiento de la disfunción del catéter por medio de trombolíticos.

TABLAS GRADE

Date: 2014-01-20

Question: Should Sellado con citrato vs sellado con heparina be used in pacientes en hemodiálisis con catéter venoso central?

Bibliography: Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, Fu P. Citrate Versus Heparin Lock for Hemodialysis Catheters: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Kidney Dis. 2013 Oct 11. pii: S0272-6386(13)01202-X.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sellado con citrato	Sellado con heparina	Relative (95% CI)	Absolute		
Duración media del catéter por día de catéter en días (Better indicated by higher values)												
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	0	-	-	MD 32.81 lower (82.91 lower to 17.29 higher)	???? LOW	CRITICAL
Retirada del catéter por mala circulación por día de catéter												
3	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/11214 (0.32%)	35/10164 (0.34%)	RR 0.94 (0.59 to 1.49)	207 fewer per 1,000,000 (from 1412 fewer to 1687 more)	???? MODERATE	CRITICAL
Bacteriemias relacionadas con el catéter por día de catéter												
3	randomised trials	serious ¹	serious ³	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/29712 (0.09%)	51/27034 (0.19%)	RR 0.54 (0.22 to 1.30)	868 fewer per 1,000,000 (from 1471 fewer to 566 more)	???? LOW	CRITICAL

Hemorragias por día de catéter												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	RR 0.48 (0.30 to 0.76)	-	MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Readmisiones relacionadas con el catéter												
2	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	-	-	RR 0.61 (0.13 to 2.74)	-	LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ Mecanismo de aleatorización inadecuado o no claro en alguno de los ECAs. Dos de ellos no ciegos y con ocultamiento de la asignación no claro.

² Intervalo de confianza amplio.

³ Heterogeneidad alta. I2:= 67%.

Date: 2014-01-20

Question: Should Sellado con citrato + antimicrobianos vs sellado con heparina be used in pacientes en hemodiálisis con catéter venoso central?

Bibliography: Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, Fu P. Citrate Versus Heparin Lock for Hemodialysis Catheters: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Kidney Dis. 2013 Oct 11. pii: S0272-6386(13)01202-X.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sellado con citrato + antimicrobianos	Sellado con heparina	Relative (95% CI)	Absolute		
Retirada del catéter por mala circulación por día de catéter												
4	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	51/74749 (0.07%)	44/68855 (0.06%)	RR 1.06 (0.41 to 2.69)	38 more per 1,000,000 (from 377 fewer to 1080 more)	⚬⚬⚬⚬ LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ Mecanismo de aleatorización inadecuado o no claro en alguno de los ECAs. Dos de ellos no ciegos y con ocultamiento de la asignación no claro.

² Intervalo de confianza amplio.

Date: 2014-01-20

Question: Should Sellado con heparina vs sellado con activador tisular del plasminógeno (ATP) be used in pacientes en hemodiálisis con catéter venoso central?

Bibliography: ECA: Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, LeBlanc M, Faris P, Barre P, Zhang J, Scott-Douglas N; Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin Study Group. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. N Engl J Med 2011; 364: 303-312.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sellado con heparina	Sellado con activador tisular del plasminógeno (ATP)	Relative (95% CI)	Absolute		
Mal funcionamiento del catéter												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirecttness	serious ¹	none	40/115 (34.8%)	22/110 (20%)	HR 1.91 (1.13 to 3.22)	147 more per 1000 (from 23 more to 313 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Bacteriemia relacionada con el catéter:												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirecttness	serious ¹	none	15/115 (13%)	5/110 (4.5%)	HR 3.30 (1.18 to 9.22)	97 more per 1000 (from 8 more to 303 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Eventos adversos graves												
1	randomised trials	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirecttness	serious ¹	none	34/115 (29.6%)	23/110 (20.9%)	RR 0.70 (0.4 to	63 fewer per 1000 (from 125 fewer to	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

		bias							1.12)	25 more)		
								0%		-		

¹ Intervalo de confianza amplio.