

**1. Categoría:**

Universidad – Tesis Doctorales.

**2. Título:**

Escala clínica para la detección de infección del orificio de salida del catéter venoso central para hemodiálisis: diseño y validación.

**3. Resumen**

**Objetivo.**

Diseñar y validar una escala de valoración del orificio de salida (OS) de los catéteres venosos centrales para hemodiálisis (CVC-HD) tunelizados para detectar precozmente infección del orificio de salida (IOS).

**Método.**

(1) revisión sistemática para identificar signos y síntomas (SS) de IOS y túnel CVC-HD en literatura; (2) panel de expertos internacional, mediante técnica Delphi para consensuar definiciones de IOS y túnel; (3) estudio de capacidad predictiva mediante estudio de cohortes prospectivo multicéntrico (9 centros).

**Resultados.**

Revisión sistemática (7 GPC y 40 estudios) identificó 25 SS. Estudio Delphi (26 expertos internacionales) consensuó definición de IOS (9 SS). Para la fase 3 se agruparon en 5 SS: 335 CVC-HD pertenecientes a 310 pacientes, recogándose 515 cultivos (117 infectados y 398 sanos). La versión final de la escala incluyó 3 SS que mostraron la mayor capacidad predictiva: dolor en el OS durante período interdialisis, hiperemia/eritema  $\geq 2$  cm desde el OS y absceso evidente/exudado purulento en el OS. La combinación de estos 3 SS presentó área bajo curva ROC 88,3% (IC95% 85,2%-91%;  $p < 0,001$ ), sensibilidad 80,34% (IC95% 71,36-87,71%), especificidad 95,23% (IC95% 92,73-97%).

**Conclusiones.**

La validación de la escala demuestra buenas propiedades diagnósticas, detectando aproximadamente el 90% IOS con parámetros de validez muy adecuados.

#### 4. Justificación

Los pacientes en hemodiálisis necesitan de un acceso vascular para la realización del tratamiento renal sustitutivo, que permita el acceso a un flujo suficiente de sangre como para obtener una dosis de diálisis adecuada, y con un abordaje seguro<sup>1</sup>. Su elección determinará la morbimortalidad a medio y largo plazo<sup>2</sup>. Numerosos estudios han demostrado que el uso de una fístula arteriovenosa autóloga (FAV) o protésica está asociada con una menor mortalidad y morbilidad que el uso de un catéter venoso central (CVC)<sup>3-5</sup>. En Estados Unidos y Europa, aproximadamente entre el 70-80% de los pacientes inician tratamiento de hemodiálisis con un CVC<sup>6,7</sup>. Específicamente en España lo hacen el 50%<sup>8</sup>. Entre los pacientes prevalentes, el uso de un CVC desciende a un 30-40%, en concreto en USA 37%<sup>6</sup>, Europa 28%<sup>7</sup>, España 30%<sup>1</sup>, ya que la recomendación de las guías de práctica clínica indica que el acceso vascular ideal es la FAV. Sin embargo, a pesar de esta recomendación, la realidad clínica está lejos de cumplir el estándar de un 80% de los pacientes portadores de una FAV madura<sup>1,9</sup>.

A pesar de que la FAV es el acceso vascular para hemodiálisis con menor tasa de complicaciones<sup>1,10-14</sup>, los CVC posibilitan el uso inmediato tras su implantación en situaciones de urgencia (hiperpotasemia, edema agudo de pulmón) y en pacientes con un lecho vascular agotado.

El uso de un CVC presenta 4 veces más riesgo de padecer una complicación infecciosa frente a una FAV, multiplicándose por 7 cuando el acceso vascular prevalente es un CVC<sup>15</sup>. Otros estudios elevan este riesgo hasta 10 veces mayor para un CVC que para una FAVI autóloga<sup>16-20</sup>. Así mismo, se ha descrito un mayor riesgo de mortalidad asociado al uso de CVC como acceso vascular para hemodiálisis, especialmente durante el primer año<sup>15</sup>.

La incidencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis es muy variable según la literatura (1,6 a 6,18/1000 días-catéter en catéteres tunelizados y de 1,4 a 8,3/1000 días-catéter para catéteres no tunelizados)<sup>21,22</sup>; al igual que la incidencia de infección del orificio de salida (OS) oscilando entre 0,35 a 8,3/1000 días-catéter para los catéteres tunelizados y entre 8,2 y 16,75/1000 días-catéter en los no tunelizados<sup>21-27</sup>. Esta variabilidad puede deberse a las diferencias en cuanto a las definiciones de bacteriemia e infección del OS (IOS), pero lo que sí refleja es la heterogeneidad en el manejo clínico de los pacientes y en la baja adherencia a las guías de práctica clínica (GPC).

Se estima que el coste total derivado de una hospitalización por una infección relacionada con el CVC oscila entre los 17.000 y los 32.000 \$<sup>28-30</sup>, dependiendo del agente causante y de la duración del tratamiento/hospitalización. Teniendo en cuenta que el uso de escalas validadas de evaluación del OS pueden disminuir en un 10% la aparición de complicaciones infecciosas locales y sistémicas<sup>31</sup>, se estima un importante impacto económico con el uso de la escala.

Las GPC de acceso vascular de hemodiálisis aportan una serie de recomendaciones relacionadas con los cuidados de los CVC durante su mantenimiento y abordaje, destinados a minimizar los factores de riesgo y evitar las complicaciones potenciales, especialmente las infecciosas (bien locales –orificio de salida, túnel subcutáneo- o bacteriemias), que son una posible causa de pérdida de estos accesos vasculares<sup>1,10-14</sup>. Estos cuidados van dirigidos tanto a la manipulación del catéter (incluyendo cuidados dirigidos al OS y la piel circundante) como a la educación del paciente en sus autocuidados.

Entre las medidas enfocadas al cuidado del OS, las distintas guías<sup>1,10-14</sup> recomiendan la monitorización mediante observación directa del OS en cada sesión de hemodiálisis, para una detección precoz de complicaciones infecciosas. Sin embargo, no hay una definición universal sobre signos y síntomas (SS) acerca de lo que es una IOS, con una gran variabilidad en las distintas guías de práctica clínica sobre accesos vasculares<sup>1,9,11,32-34</sup>. Por lo tanto, se hace necesario llegar a un consenso respecto a la definición de IOS, o al menos de los principales SS para su identificación de manera temprana.

Varios estudios aportan evidencia de que las IOS en CVC tunelizados pueden predisponer a la aparición de bacteriemias asociadas al CVC, con una incidencia del 4 al 20% de los casos de sepsis relacionados con el acceso vascular de diálisis<sup>35,36</sup>. Las escalas de valoración del OS de otro tipo de catéteres, como los catéteres venosos periféricos<sup>37-39</sup> o los catéteres de diálisis peritoneal<sup>40-42</sup>, han sido útiles en la práctica clínica. Un estudio reciente muestra una reducción de las tasas de IOS del 53,5% (IC 95% 35,9%-66,2%) al 18,6% (IC 95% 6,1-29,4%) ( $p < 0,001$ ) utilizando una escala de este tipo en pacientes en hemodiálisis. De manera similar, el estudio mostró una reducción de las bacteriemias relacionadas con el CVC por el impacto positivo ejercido en la frecuencia de retirada de los CVC infectados, que disminuyó del 39,5 al 20,9 % ( $p = 0,05$ )<sup>43</sup>. Sin embargo, esta escala carece de un proceso de validación previo. En la actualidad no se dispone de una escala validada para la valoración del OS de los CVC.

Las distintas GPC sobre accesos vasculares para hemodiálisis y de control de infecciones no refieren una definición universal con respecto a la IOS<sup>1,9,11,32,33</sup>. De hecho, la actualización de la guía KDOQI de 2019<sup>9</sup> indica, como futuras investigaciones, la necesidad de realizar “más estudios de validación de criterios diagnósticos para infecciones del túnel y del orificio de salida en pacientes en hemodiálisis”.

Vistas las recomendaciones de las distintas GPC sobre la necesidad de registrar de manera objetiva el seguimiento de complicaciones infecciosas, y el impacto clínico y económico, parece justificado el diseño y validación de una escala de valoración del OS de los CVC para hemodiálisis.

El objetivo principal de la tesis fue diseñar y validar una escala de valoración del OS de CVC tunelizados para hemodiálisis para detectar precozmente IOS.

## 5. Desarrollo

Esta tesis doctoral consta de 3 fases:

- (1) Revisión sistemática de la literatura para identificar SS de IOS y del túnel (IT) en CVC-HD en la literatura.

*Publicación resultados:*

*Early identification of local infections in central venous catheters for hemodialysis: a systematic review.* J. Infect. Public Health 2023; 16(7): 1023-1032. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.04.012.

Indexada en JCR Factor de impacto 2023: 4,7. Q1 CATEGORY INFECTIOUS DISEASES (20 de 132).

Se incluyeron 7 GPC y 40 estudios primarios. Las definiciones de IOS e IT utilizadas en los diferentes estudios fueron heterogéneas. Veintitrés estudios solo definieron IOS, mientras que 17 estudios incluyeron definiciones de IOS e IT. Todas las GPC incluían definiciones tanto de IOS como de IT. Entre los estudios, siete (17,5%) utilizaron las definiciones de IOS e IT de alguna GPC: tres de la guía CDC, uno de la guía IDSA y tres de las directrices KDOQI (dos de 2006 y una de la actualización de 2019). Tres de los estudios (7,5%) utilizaron la definición de IOS de la escala de Tardowski para catéteres de diálisis peritoneal o una modificación de la misma. Los 30 estudios restantes (75%) utilizaron diferentes combinaciones de SS para determinar la presencia de IOS y/o IT. Se identificaron 25 SS para definir IOS. En la mayoría de los documentos se utilizó un diámetro  $\geq 2$  cm para eritema, induración y dolor a la palpación. En 26 de los estudios (57,77%) se utilizó cultivo positivo para determinar complicaciones infecciosas locales.

- (2) Panel de expertos internacional, mediante técnica Delphi para consensuar una definición de IOS y del túnel (que se utilizaría como primera versión de la escala), y la actitud terapéutica a tomar.

*Publicación protocolo:*

*Defining the Relevance of Signs and Symptoms to Identify Exit Site Infection of a Hemodialysis Central Venous Catheter: A Delphi Study Protocol.* Int J Qual Methods 2021; 20: 1-8. DOI:10.1177/16094069211002749

Indexada en JCR Factor de impacto 2021: 4,8. Q1 SOCIAL SCIENCES, INTERDISCIPLINARY (8 de 263).

*Publicación resultados:*

*Definition and clinical management of haemodialysis central venous catheter local infections (exit site and tunnel infection): An international consensus assessment.* J Clin Nurs. 2024 Feb;33(2):559-571. doi: 10.1111/jocn.16941.

Indexada en JCR Factor de impacto 2023: 3,2. Q1 NURSING (14 de 191).

Entre noviembre de 2020 y marzo de 2021 se llevó a cabo un estudio tipo ranking Delphi modificado, que constó de cuatro rondas mediante un cuestionario en línea con un panel de 26 expertos de 12 países. Los expertos respondieron sobre el nivel de relevancia para la identificación de IOS e infección del túnel (IT), con base en una lista priorizada de 22 SS obtenidos de una revisión sistemática previa, utilizando una escala tipo Likert de 4 puntos. Luego de llegar a un consenso sobre los SS, siguieron el mismo método para llegar a un consenso sobre el manejo clínico. Nuestro estudio permitió consenso en la definición de IOS como la presencia de dolor en el OS durante el período interdiálisis, con fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  no sospechando otras causas, signos locales en OS (inflamación, induración, hinchazón, hiperemia/eritema  $\geq 2$  cm desde el OS) y absceso evidente o exudado purulento en el OS. Se consensuaron medidas terapéuticas ante la aparición de cada SS, muy conservadoras.

- (3) Un pilotaje y estudio de capacidad predictiva para comprobar en la práctica clínica la capacidad predictora de la escala mediante un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico en 9 unidades de hemodiálisis.

*Publicación protocolo:*

*Validity of a catheter exit site clinical assessment scale for the early detection of exit site infections in patients on haemodialysis with a central venous catheter: protocol for a multicentre validation study in Spain (EXITA Study).* BMJ Open 2022; 12: e065724. DOI:10.1136/bmjopen-2022-065724

Indexada en JCR Factor de impacto 2022: 2,9. Q2 MEDICINE, GENERAL & INTERNAL (80 de 169).

*Publicación resultados:*

*Validation of a Clinical Scale for Early Detection of Infections at the Exit Site of Central Venous Catheters for Haemodialysis.* Kidney International Reports 2024. In press DOI:10.1016/j.ekir.2024.06.034

Indexada en JCR Factor de impacto 2023: 5,7. Q1 UROLOGY & NEPHROLOGY (11 de 126).

Para el estudio de capacidad predictiva el equipo investigador agrupó en 5 SS la versión 1 de la escala. En este estudio participaron 335 CVC-HD pertenecientes a 310 pacientes, recogiendo 515 cultivos (117 infectados y 398 sanos). La versión final de la escala incluyó 3 signos y síntomas que mostraron la mayor capacidad predictiva: dolor en el OS durante período interdiálisis, hiperemia/eritema  $\geq 2$  cm desde el OS y absceso evidente/exudado purulento en el OS. La combinación de estos 3 SS presentó un área bajo la curva ROC (AUC) del 88,3% (IC95% 85,2%-91%;  $p < 0,001$ ), índice de Youden 0,7557 $\approx$ 1, sensibilidad 80,34% (IC95% 71,36-87,71%), especificidad 95,23% (IC95% 92,73-97%).

## **6. Discusión / Conclusiones**

En nuestro conocimiento, se trata de la primera escala de predicción de IOS con un proceso de validación clínica. Con este proceso de diseño y validación de una escala de valoración del OS del CVC-HD, se ha puesto a disposición de la comunidad clínica una herramienta validada, con grandes propiedades predictoras de IOS. Con el uso de esta escala se podrá detectar de manera temprana la IOS, pudiendo tratar esta complicación de manera anticipada, hasta la llegada del resultado microbiológico que lo confirme. Además, su uso mejorará la objetividad en las observaciones, realizando una clasificación uniforme, que facilite la comparación de resultados, continuidad de cuidados, ahorro de costes y comparación entre investigaciones sobre intervenciones para su prevención y/o tratamiento. Así mismo, constituirá una herramienta de educación para la salud, con la que los pacientes podrán recibir información objetiva sobre el estado del OS de su catéter, que permitan involucrarle en el autocuidado, sobre todo cuando presente signos de infección. La disponibilidad de este instrumento guiará no sólo la práctica clínica, sino también la investigación, la educación para la salud de los pacientes y la formación a nuevos profesionales de la salud que atiendan a este grupo de pacientes.