



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**INNOVACIONES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE
INTERÉS TERAPÉUTICO EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO**

Autor: EDUARDO TÉBAR PLAZA

Tutor: M^a ESTHER GIL ALEGRE

Convocatoria: JUNIO

ÍNDICE

• Resumen.....	3
• Introducción y antecedentes.....	4
• Objetivos.....	5
• Metodología.....	5
• Resultados y discusión.....	6
- Características de una solución de sellado ideal.....	6
- Antibióticos en las soluciones de sellado.....	7
- Agentes antibiofilm.....	10
- Preguntas comunes y retos logísticos.....	12
▪ Preparación.....	13
▪ Inicio y duración de la terapia.....	14
▪ Tiempo de permanencia.....	15
▪ Riesgos de la terapia de sellado.....	15
▪ Formulación innovadora.....	16
• Conclusión.....	18
• Bibliografía.....	19

RESUMEN

Introducción: Un catéter es un dispositivo que se implanta en algunos pacientes para evitar inyecciones repetidas, necesarias en tratamientos largos y complejos (quimioterapia, procesos de diálisis, nutrición parenteral, etc.). De esta forma se disminuye el riesgo de infección, aunque la aparición de complicaciones o infecciones no se encuentra exenta en este procedimiento. La terapia de sellado antibiótico se utiliza a menudo en la práctica clínica en una modalidad profiláctica para prevenir la colonización luminal y la posterior infección del torrente sanguíneo relacionado con el catéter, o para el tratamiento de ésta última una vez ya se haya producido.

Objetivos: El presente trabajo tiene por objeto realizar una revisión bibliográfica relacionada con el sellado antibiótico de catéteres, y la viabilidad tecnológica de las formulaciones existentes propuestas. Todo ello con el objetivo final de seleccionar de forma crítica, una formulación tecnológica novedosa que pueda resultar beneficiosa y de utilidad en la práctica clínica.

Metodología: Mediante una revisión bibliográfica se ha reunido información sobre las formulaciones de sellado antibiótico y sus aspectos críticos. Para ello se han empleado diferentes herramientas, como la búsqueda en bases de datos científicas y de todos los datos obtenidos se ha seleccionado un conjunto de artículos en función de su título y resumen.

Resultados y discusión: De todos los datos sobre las formulaciones, su preparación, inicio y duración de la terapia de sellado, tiempo de permanencia y accesibilidad del catéter y los riesgos de la terapia, se ha detectado un escaso conocimiento en este campo que conduce a que ésta terapia de sellado antibiótico no se esté aplicando o no se haga de la forma óptima en muchos casos, suponiendo una serie de problemas tanto para los facultativos como para los pacientes.

Conclusión: El desarrollo racional y estandarizado de una formulación en una solución de sellado, gracias a un trabajo en conjunto a nivel clínico y a nivel galénico, supondría una innovación en tecnología farmacéutica de interés terapéutico.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Un catéter es un dispositivo médico con forma de tubo largo y delgado que se inserta en un vaso o en una cavidad del cuerpo y que se utiliza para la inyección prolongada de fármacos o soluciones, así como para la extracción de fluidos en cantidades anormales, tales como sangre o pus.¹ El fin de la implantación de este dispositivo es evitar las inyecciones repetidas que son necesarias en tratamientos largos y complejos, como la quimioterapia, procesos de diálisis, nutrición parenteral, o administración prolongada de antibióticos u otros medicamentos. De esta forma se disminuye el riesgo de infección, aunque la aparición de complicaciones o infecciones no se encuentra exenta en este procedimiento.

Las bacterias pueden llegar a hacerse resistentes a todos los antibióticos existentes convirtiéndose así en microorganismos resistentes a múltiples fármacos. La resistencia a múltiples fármacos se promueve en gran medida por la capacidad de las especies patógenas de cooperar como organismos multicelulares formando biofilms - una compleja comunidad de células bacterianas adherentes a una superficie, embebidas en una matriz polimérica extracelular, que ellas mismas producen - en cualquiera de los tejidos vivos, incluyendo pulmones, heridas y los dientes, o superficies inertes, tales como implantes y dispositivos médicos permanentes como por ejemplo los catéteres.²

Los biofilms están implicados en un gran número de infecciones agudas y crónicas, así como en el fracaso del tratamiento antibiótico, en particular en los pacientes hospitalizados. Se ha estimado que alrededor del 50% de todas las infecciones adquiridas en el hospital se deben al desarrollo de biofilms en los dispositivos permanentes.³

Las bacterias en los biofilms son 1000 veces más resistentes a los biocidas y los antibióticos en comparación con los microorganismos planctónicos. Esta resistencia inherente de los biofilms a agentes antibacterianos, se debe a la alteración fisiológica de los microorganismos tras la unión a las superficies, a la construcción de una matriz de exopolisacáridos de protección, así como a la evolución de los mecanismos convencionales de resistencia de las células bacterianas.⁴ Por lo tanto, la formación de comunidades bacterianas en los dispositivos permanentes, tales como catéteres urinarios, o heridas abiertas podrían reducir significativamente el efecto de las terapias con antibióticos convencionales contra los agentes patógenos resistentes a los fármacos implicados en las infecciones adquiridas en los hospitales. Los enfoques alternativos para

el desarrollo de nuevos antimicrobianos capaces de prevenir las infecciones asociadas al biofilm se han exigido en gran medida en los últimos años.

El sellado antibiótico es un procedimiento terapéutico cuyo objetivo es inocular dentro de un catéter de acceso intravascular concentraciones de antibiótico que superen alrededor de 1000 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno causante de una infección. Es una técnica utilizada tanto como medida profiláctica, como en el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter. Aunque la experiencia clínica es limitada, el sellado del catéter ha sido eficaz en alrededor del 80% de los pacientes portadores de catéteres venosos centrales (CVC), catéteres de diálisis y reservorios subcutáneos.⁵

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica relacionada con el sellado antibiótico de catéteres, intentando conocer las características ideales de una solución de sellado antibiótico y la viabilidad tecnológica de las propuestas en cuanto a formulaciones con antibióticos, antibiofilms o ambos en combinación. Todo ello con el fin de seleccionar de forma crítica y poniendo en práctica los conocimientos adquiridos, una formulación tecnológica novedosa que pueda resultar beneficiosa y de utilidad en la práctica clínica.

METODOLOGÍA

La base de este trabajo ha sido una revisión bibliográfica de información para conocer cómo ha de ser una buena formulación de sellado antibiótico, los aspectos críticos que envuelven todo su proceso de fabricación y los retos que plantea su desarrollo. La búsqueda abarcó resultados desde 1995 hasta 2016 y pudo llevarse a cabo gracias a herramientas como Google Académico o bases de datos como PubMed, dentro de la cual se recurrió a la opción de consultas clínicas (“Clinical Queries”). La estrategia de búsqueda se realizó combinando un lenguaje libre y controlado y utilizando como palabras clave: catéter, sellado antibiótico, agentes antimicrobianos, agentes antibiofilm, vancomicina, citrato, CMI y CMEB, seleccionándose un conjunto de artículos en base a su título y resumen. Los artículos obtenidos fueron inicialmente clasificados según idioma de publicación, considerándose para el trabajo sólo los publicados en español e inglés por ser los idiomas propios y más utilizados por la comunidad científica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En general, las soluciones de sellado antibiótico combinan una elevada concentración de antibiótico (100-1000 veces la CMI planctónica) con un anticoagulante para permitir la instilación local a la luz del catéter. La solución permanece o está “sellada” dentro del catéter cuando éste no está en uso para prevenir la colonización o esterilizar un catéter infectado previamente. La terapia de sellado antibiótico se utiliza a menudo en la práctica clínica en una modalidad profiláctica para prevenir la colonización luminal y la posterior infección del torrente sanguíneo relacionado con el catéter (ITSRC).

Las **características que debe poseer una solución de sellado ideal**⁶ son:

1. Un espectro de actividad que incluya patógenos comunes y específicos. Aunque la mayoría de las ITSRC son secundarias a los organismos Gram positivos, el uso prolongado de los CVC en pacientes de alto riesgo aumenta la probabilidad de aparición de patógenos Gram negativos y hongos.
2. Capacidad de penetrar o irrumpir en el biofilm. Es esencial que los antibióticos penetren en el biofilm y muestren actividad a concentraciones entre 100 y 1000 veces la CMI, pero también que lo hagan aditivos a la solución de sellado como el citrato y el EDTA (quelantes de iones).
3. Compatibilidad con anticoagulantes. No todos los catéteres requerirán de la adición de un anticoagulante, como puede ser la heparina, para mantener la permeabilidad. Sin embargo, para disminuir el riesgo de oclusión, la capacidad de incluir una heparina de dosis baja o un quelante de iones alternativos, tales como el citrato, mejorará ampliamente la capacidad de utilizar una solución de sellado.
4. Estabilidad prolongada. La capacidad para preparar soluciones de sellado a granel y obtener un aumento de la caducidad mejorará la continuación con los tratamientos de sellado antibiótico en las unidades de cuidados intensivos.
5. Bajo riesgo de toxicidad y reacciones adversas. Los pequeños volúmenes utilizados en el espacio intraluminal no se prestan a presentar un elevado riesgo de toxicidad. Sin embargo, concentraciones más elevadas de agentes específicos (por ejemplo, aminoglucósidos y citrato) se han asociado con una toxicidad significativa y se debe evitar su uso en el tratamiento de sellado antibiótico. Existe la preocupación adicional si estas soluciones se vacían en el lugar de aspiración, lo que podría exponer al paciente a concentraciones más altas de anticoagulantes (por ejemplo heparina) y desencadenar efectos adversos como una hemorragia. El etanol a concentraciones mayores puede asociarse con reacciones adversas

menores, especialmente en neonatos de bajo peso. La oclusión del catéter es otra posible reacción adversa con este tipo de tratamientos, especialmente en ausencia de un anticoagulante en solución a dosis bajas.

6. Bajo potencial de resistencia. Aunque hay una mínima exposición sistémica a la solución de sellado con antibióticos si ésta se aspira en cada intercambio, el uso de agentes con un bajo riesgo para el desarrollo de la resistencia es importante. Cuando se usa para tratar, si el antibiótico empleado de forma sistémica se usa al mismo tiempo en la solución de sellado, la preocupación por la resistencia disminuye.
7. Rentabilidad. El uso de ciertos agentes (por ejemplo, linezolid, daptomicina) puede tener un coste prohibitivo, especialmente cuando se utilizan en una población grande de una forma profiláctica. Por tanto, debe hacerse una cuidadosa consideración para maximizar la eficiencia de la composición y la estabilidad antes de iniciar el tratamiento con estos agentes de sellado de elevado coste.

Muchas de estas características, pero no todas, son aplicables tanto para el tratamiento como para la profilaxis con el sellado antibiótico.

A pesar de conocer cuáles son todas estas características necesarias para desarrollar una solución de sellado antibiótico ideal, la tecnología a día de hoy está muy lejos de alcanzar tal idoneidad, aunque se está trabajando en ello investigando multitud de **antibióticos en las soluciones de sellado**, tanto en modelos in vitro como in vivo. La multitud de estudios que se llevan a cabo recogen datos de estabilidad en diversas condiciones, incluyendo la temperatura (por ejemplo, 4°C frente a 37°C), duración de la exposición y las condiciones de almacenamiento.

Los *betalactámicos* ha sido uno de los grandes grupos estudiados en las soluciones de sellado. La ampicilina y la cefazolina han demostrado estabilidad y compatibilidad en combinación con heparina a concentraciones variables y pueden representar una buena opción para la gestión de patógenos Gram positivos susceptibles. Cefotaxima y ceftacídima han sido cada una estudiadas en combinación con heparina, incluyendo varios estudios clínicos de la terapia de sellado basada en ceftacídima. También se ha descrito la absorción en polímeros de plástico y aun a pesar de la aparente pérdida de antibiótico, tras 21 días postinstilación fueron alcanzadas las concentraciones de ceftacídima que se esperaban que fuesen activas frente a los microorganismos formadores del biofilm.

Respecto a los *carbapenémicos* hay una falta general de datos en las soluciones de sellado. Solo se han encontrado disponibles un único estudio clínico de imipenem/ciclatatina en combinación con heparina y un resumen no publicado que sugiere la existencia de estabilidad y compatibilidad entre la heparina con meropenem en las soluciones de sellado. Por tanto, son necesarios más datos con estos antibióticos en solución para tratar las ITSRC secundarias a organismos multirresistentes a fármacos con opciones limitadas de tratamiento, los cuales están destinados a incrementarse a lo largo del tiempo.

Los *aminoglucósidos*, específicamente amikacina, gentamicina y tobramicina, se han estudiado extensamente junto a una serie de aditivos, entre ellos heparina, citrato, activador tisular de plasminógeno (ATP) y otros antimicrobianos. Los aminoglucósidos han demostrado eficacia en múltiples modelos in vitro y se encuentran entre las soluciones más comúnmente utilizados en la profilaxis de ITSRC.

La amikacina en combinación con la heparina sola y con vancomicina en solución ha demostrado estabilidad, mientras que mayores concentraciones de la misma ($> 10 \text{ mg / mL}$) se han asociado con ototoxicidad⁷.

La gentamicina es uno de los antibióticos más estudiados en las soluciones de sellado. A pesar de la gran cantidad de estudios in vitro e in vivo realizados todavía hay una cierta preocupación respecto a su compatibilidad y estabilidad con heparina en solución. Esto se debe a los resultados contradictorios encontrados respecto al desarrollo de turbidez o precipitación en la preparación de la gentamicina con heparina en las soluciones de sellado⁸. Y aunque no se han evaluado ampliamente, la exposición a temperaturas más altas y el tiempo transcurrido sugieren una mejora en el aspecto de la solución⁸. Los datos en su mayoría se basan en presentar información sobre la compatibilidad de concentraciones de gentamicina $< 4 \text{ mg / mL}$ combinada con concentraciones de heparina $> 1.000 \text{ UI / mL}$, pero la combinación de gentamicina con citrato ha mostrado una extensa estabilidad (>100 días) cuando se han combinado en una solución. Las soluciones que se llevan a cabo con citrato han mostrado mejores resultados clínicos en comparación con las soluciones control de heparina. La combinación de gentamicina con citrato debería considerarse como una opción viable tanto en una modalidad profiláctica como en el tratamiento.

Dentro del grupo de los *glicopéptidos* se ha evaluado, en una serie de estudios clínicos e in vitro, la combinación de vancomicina con heparina, demostrando de forma consistente

su compatibilidad con la heparina a concentraciones < 10 mg/mL. Otros estudios han informado de la aparición de una neblina visual cuando se combinan concentraciones mayores a 5 mg/mL con altas concentraciones de heparina (por ejemplo, 5000 UI/ml); sin embargo, esta parece eliminarse con una ligera agitación⁸. La vancomicina también ha demostrado compatibilidad en combinación con citrato o ATP en solución. En concreto la combinación con citrato ofrece una alternativa no heparinizada que puede resultar beneficioso en muchas poblaciones de pacientes. La vancomicina también se ha combinado con éxito con otros antibióticos en solución, incluyendo gentamicina. Aunque no está claramente demostrado, el uso generalizado de la vancomicina en una modalidad profiláctica puede aumentar la probabilidad de desarrollar resistencia, y el uso de esta manera debería ser advertido.

La teicoplanina como alternativa a la vancomicina ha demostrado tener una compatibilidad similar con la heparina de hasta 10.000 UI/mL. Y en combinación con citrato y otros antimicrobianos incluyendo gentamicina y ciprofloxacino, ha demostrado tener una compatibilidad variable.

La telavancina ha demostrado compatibilidad con heparina y citrato, sin embargo, no hay informes publicados de su uso clínico.

Las *fluoroquinolonas*, ciprofloxacino y levofloxacino en concreto, se han estudiado en las soluciones de sellado.

El ciprofloxacino a concentraciones bajas en combinación con heparina a bajas concentraciones (≤ 2.500 UI/mL) ha demostrado estabilidad y compatibilidad. A mayores concentraciones de los componentes aparecen incompatibilidades en la solución. Un estudio llevado a cabo con ciprofloxacino y citrato confirmó una estabilidad visual de esta solución de hasta 7 días.

Por otro lado la combinación de levofloxacino con heparina desemboca en una precipitación en la solución, por lo que su uso en las soluciones de sellado es limitado. Por tanto de este grupo es el ciprofloxacino el que podría ser una opción en la gestión de las ITSRC con organismos Gram negativos.

Las *tetraciclinas*, más comúnmente la minociclina, se han utilizado en el tratamiento con sellado antibiótico durante casi 30 años. La actividad antibiótica y la sinergia propuesta con los quelantes de iones ofrecen una opción prometedora como solución de sellado. La minociclina en combinación con EDTA, un quelante de iones, ha demostrado

compatibilidad visual en una serie de modelos in vitro y estudios clínicos, y eficacia en la prevención de ITSRC en los pacientes de cáncer pediátrico y adultos en hemodiálisis con tiempos de permanencia del catéter de hasta 7 días. Los problemas que presenta la formulación de soluciones con tetraciclinas, es que estas no son compatibles con heparina y que la constante falta de disponibilidad de EDTA puede limitar el uso de los regímenes basados en minociclina. Se recomienda por tanto el estudio futuro con otros quelantes de iones como por ejemplo citrato.

También se han estudiado *diversos agentes* que pueden ser utilizados para las infecciones con patógenos Gram positivos resistentes incluyendo daptomicina, linezolid y tigeciclina. La daptomicina ha demostrado estabilidad con heparina y citrato a concentraciones variables. En concreto esta requiere la reconstitución con soluciones de lactato de Ringer o la suplementación de la solución de sellado con calcio para tener actividad⁹. Por otro lado para esta solución el uso de quelantes de iones, tales como citrato, no se puede recomendar en este momento sin confirmación de bioactividad.

La estabilidad del linezolid con heparina o citrato se ha confirmado, aunque el uso clínico publicado es bastante limitado. Debido a esto su uso como solución de sellado debe reservarse para casos muy específicos con opciones de tratamiento limitadas.

La tigeciclina se ha estudiado en combinación con N-acetilcisteína y heparina en una solución de sellado con resultados clínicos positivos. Aunque la preocupación por el uso de tigeciclina en infecciones del torrente sanguíneo debería limitar su uso a casos específicos.

Muchos *otros agentes antibióticos* se han estudiado de manera limitada como soluciones de sellado, incluyendo colistimetato, sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP), clindamicina, macrólidos, y rifamicinas.

Los datos de colistimetato y SMX/TMP muestran que pueden ser opciones potenciales para el tratamiento de las ITSRC secundarias a organismos multirresistentes a fármacos, aunque los datos de estabilidad disponibles están limitados.

Los datos del uso de clindamicina en una solución de sellado se limitan a un solo estudio publicado¹⁰.

Los macrólidos han sido utilizados en las soluciones de sellado en combinación debido a su impacto potencial sobre biofilms.

Las rifamicinas han sido estudiadas en modelos in vitro, principalmente en combinación con agentes tales como la minociclina y etanol.

Pero no solo los antibióticos están siendo investigados y están demostrando ser de utilidad como antibacterianos, otro grupo en investigación son los **agentes antibiofilm**, entre los que encontramos antisépticos como el etanol y la taurolidina, o quelantes de iones como el citrato y el EDTA, que están siendo utilizados en algunas instituciones como la solución de sellado estándar, sin antibióticos, alternativa a las soluciones de heparina o con suero salino.

La capacidad del *etanol* como antibiofilm se debe a su acción bactericida que previene la colonización del catéter ya que es capaz de provocar una desnaturalización proteica que afecta a patógenos Gram positivos, Gram negativos y hongos.¹¹ Es por eso que las soluciones de sellado con etanol han demostrado una disminución en las tasas de infección. Y en los casos en los que el catéter ha de ser retirado, a su vez muestra una aparente eficacia en combinación con antibióticos sistémicos.¹²

Los efectos antimicrobianos del *EDTA* han sido demostrados en una amplia variedad de microorganismos que incluyen bacterias Gram negativas, Gram positivas, levaduras, amebas y hongos. La integridad de la membrana externa de las Gram negativas se mantiene gracias a las interacciones hidrofóbicas del lipopolisacárido (LPS) y las interacciones del LPS con las proteínas. Cationes divalentes como el Mg^{2+} son esenciales para la estabilización de las cargas negativas de la cadena de oligosacáridos del LPS. Se ha demostrado que el EDTA elimina los iones de Mg^{2+} y Ca^{2+} de la pared externa de las bacterias Gram negativas, liberando de este modo hasta el 50 % de las moléculas del LPS y exponiendo a los fosfolípidos de la membrana interna, lo que mejora la eficacia de los otros antimicrobianos. En cuanto a su actividad antibiofilm, el EDTA ha demostrado muy buena eficacia, en concreto como EDTA tetrasódico (tEDTA) por prevenir la aparición de los biofilms, y reducir su colonización y proliferación, aunque también hay algún estudio que prueba la disolución del biofilm a concentraciones de EDTA de 50mM. Es por esto que debido a su bajo coste, a su eficacia como anticoagulante y antibiofilm y a su actividad antimicrobiana se proponga el uso de soluciones a base de EDTA, en sustitución de la heparina, para el mantenimiento de catéteres intravenosos¹³.

Otro agente quelante que podría ser una alternativa al EDTA es el *citrato o citrato sódico*, que ha demostrado tener actividad antimicrobiana y antibiofilm in vitro frente a diferentes cepas de bacterias Gram positivas y Gram negativas y frente a hongos¹⁴. Por ejemplo, soluciones de citrato trisódico al 30% han demostrado ser eficaces en la eliminación de E.coli y P.aeruginosa y esta misma solución al 30% ha sido la única que ha demostrado una reducción significativa en el crecimiento de C.albicans. Esta concentración fue en la que se ha demostrado más eficacia antimicrobiana del citrato, dando lugar a la idea de que elevadas concentraciones de citrato podrían suponer una buena alternativa al uso de heparina¹⁵ aunque la combinación de este citrato a menores concentraciones con otras sustancias también ha demostrado ser efectiva. En concreto la combinación de citrato trisódico al 4% y etanol 30% han demostrado que previenen la formación del biofilm en varios organismos que se asocian con las ITSRC¹⁴. El mecanismo por el cual el citrato tiene actividad antimicrobiana y antibiofilm se cree que es similar al del EDTA, ambos son quelantes y se encargan de atrapar los iones de Mg^{2+} de la membrana de las células desestabilizando esta estructura y aumentando su estabilidad. Pero no es su único mecanismo de acción, también se ha visto que es capaz de quelar a los iones de Ca^{2+} , cuyos niveles intervienen en el crecimiento de bacterias ya que regula la expresión de genes encargados del crecimiento y la supervivencia de los microbios.¹⁵ Por último los sellados de citrato también se asociaron con un riesgo significativamente menor de episodios hemorrágicos en comparación con los sellados de heparina, en pacientes en hemodiálisis. En concreto en una declaración de 2010, la “European Renal Best Practice” (ERBP), demostró su posición con respecto a la gestión de las ITSRC en pacientes en hemodiálisis apoyando la terapia de sellado antibiótico (TSA) para evitar estas ITSRC y recomendaba específicamente citrato al 4% como el agente y la concentración preferida¹⁶.

Como ya hemos visto las posibilidades para el desarrollo de soluciones de sellado son muy amplias, pero la literatura al respecto es escasa. Es por ello que antes de llevar a cabo el desarrollo de cualquiera de estas soluciones y de lo que es en sí la TSA, hay que hacerse una serie de **preguntas comunes a todas las fórmulas** y plantearse los **retos logísticos** que supone su desarrollo. Algunos, como la estabilidad o la duración, ya han sido comentados, pero habría que ir distinguiéndolos según el orden de desarrollo de la fórmula. Habría que plantearse qué retos supone la *preparación*, en la que pueden verse comprometidas la estabilidad o compatibilidad de la mezcla, cuál es el *momento idóneo*

para comenzar la terapia y la duración de esta, o el tiempo de vida del catéter y el riesgo que realmente supone la terapia en sí misma.

Todas estas preguntas han de plantearse previamente con el fin de optimizar los resultados clínicos de esta terapia. Porque mientras que la TSA representa una valiosa opción de tratamiento para muchos pacientes, el relativo desconocimiento de esta modalidad puede desembocar en un retraso o en una falta de utilización de la misma. Es por ello que el desarrollo de protocolos estandarizados y/o guías específicas de cada institución puede mejorar significativamente la utilización y el éxito de la TSA.

Preparación

El primer paso en la consideración de la TSA a menudo requiere reunir información previa sobre la preparación de la formulación de sellado que se desea. El desarrollo de recetas puestas en práctica a nivel local para uso farmacéutico junto con sus correspondientes formularios de prescripción debería frenar significativamente la confusión existente que rodea a la TSA. La normalización de las concentraciones de antibióticos, aditivos, y caducidades de los productos utilizados en la propia práctica también debería aumentar la familiaridad y reducir al mínimo el riesgo de errores de medicación con la TSA.

Un aditivo especialmente importante a considerar es el anticoagulante. Cualquier cambio agudo con respecto a la adición de un anticoagulante, el agente específico usado, y/o la concentración deseada en el punto de la prescripción pueden hacer que la información sobre estabilidad y/o compatibilidad actual, y por lo tanto sobre el procedimiento de preparación, no sea válida. Tales cambios pueden retrasar significativamente el inicio de la TSA. Por lo tanto, los clínicos que se encargan de llevar a cabo el desarrollo de protocolos propios para cada hospital deberían considerar los datos publicados, la disponibilidad del anticoagulante y las poblaciones de pacientes del hospital (por ejemplo, los pacientes en hemodiálisis o en oncología vs los pacientes de medicina general) antes de seleccionar una formulación estándar de sellado antibiótico. A menudo, proporcionar dos o tres formulaciones estándar de sellado para cada agente antibiótico puede satisfacer mejor las necesidades locales de cada hospital, como por ejemplo una con el antibiótico a solas y otra con el antibiótico coformulado con heparina de alta concentración (5000 UI / mL) para pacientes en hemodiálisis.

Aunque la heparina haya sido históricamente el anticoagulante más utilizado en los sellados de catéter, como ya hemos visto hay un crecimiento conjunto de datos que apoyan el uso alternativo de anticoagulantes como los quelantes de iones, citrato o EDTA. El debate sobre cómo y cuándo usar anticoagulantes en la TSA sigue evolucionando; sin embargo, la disponibilidad de productos alternativos sigue siendo un potencial desafío logístico como por ejemplo en el caso del EDTA. Como ya se ha mencionado anteriormente, el EDTA es esencial para los sellados con tetraciclinas y su disponibilidad varía considerablemente según el país. En concreto su único uso aprobado por la FDA es en el tratamiento de la intoxicación por plomo tras su retirada como anticoagulante en 2008, es decir, su uso en el sellado de catéteres no está permitido por ahora. Dejando así el uso actual de EDTA como anticoagulante en la TSA como la alternativa más apropiada como parte de un protocolo de investigación formal.

Las formulaciones de citrato también se han enfrentado a problemas de seguridad y han sufrido extracciones periódicas de mercado. En el 2000, la FDA dejó de recomendar el uso de citrato de alta concentración (46,7%) como un anticoagulante para el catéter debido a un caso de un paciente que experimentó un paro cardíaco, probablemente secundario a una hipocalcemia después de una inyección de fuerza completa en un catéter de hemodiálisis recién colocado.

Otro problema respecto a la preparación del sellado antibiótico es el malgasto de stock de las soluciones antibióticas cuando sólo se utiliza una pequeña cantidad de producto para formular el sellado (por ejemplo, de un vial de 500 mg de daptomicina solo se utilizan para el sellado 5 mg). La estandarización de las fechas de caducidad puede permitir la preparación de lotes de antibióticos por vía intravenosa a la vez que soluciones de sellado, lo que minimizaría el desperdicio de producto. El cumplimiento de las directrices del capítulo 797 de la Farmacopea Americana (USP)^{17, 18, 19} para la estabilidad y la compatibilidad de los sellados antibióticos, sigue siendo un poco difícil ya que la mayoría de los datos actuales se basan en la confirmación visual de la estabilidad física en comparación con la metodología de más alta calidad como es la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

Inicio y duración de la terapia

Cuando hay sospecha de ITSRC, es probable que se plantee, como parte de una decisión de gestión interdisciplinaria, un debate entre el paciente y el equipo sobre la retirada o el

mantenimiento del catéter. Para el tratamiento de estas ITSRC, comenzar la TSA dentro de las primeras 48-72 horas se asocia con unos mejores resultados, previene secuelas relacionadas con la infección y mejora la probabilidad de recuperación del catéter. Por tanto, manejar activamente unos protocolos en la TSA debería ayudar a prevenir el retraso en la implantación del tratamiento en la mayoría de los pacientes y los daños colaterales derivados de este.

La duración de la TSA a menudo coincide con la duración de la terapia sistémica concomitante. Las recomendaciones de las guías actuales de 10-14 días de TSA se basan en los limitados datos clínicos comparativos. Otros han propuesto periodos abreviados de terapia de 72 horas. Pero por lo general la duración prevista suele verse interrumpida, sobre todo al alta hospitalaria. Así pues, otro reto que se plantea es la necesidad de coordinación entre todo el personal clínico para poder garantizar la continuación de la TSA más allá de la estancia en el hospital, si fuera necesario. Por ahora, aunque se necesitan más datos para determinar la duración óptima de la TSA, los periodos abreviados ofrecen la opción más conveniente y rentable, además de haber demostrado una ventaja a la hora de reducir el riesgo de resistencia.

Tiempo de permanencia del catéter y la accesibilidad

El tiempo óptimo de permanencia para la TSA no está claro. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos han propuesto un mínimo de 8 horas por día, con objetivos ≥ 12 horas por día para lograr una esterilización óptima. Varios modelos in vitro han demostrado que tiempos de exposición de aproximadamente 4 horas son eficaces reduciendo los recuentos de poblaciones bacterianas, pero el impacto de los tiempos de exposición más cortos no está disponible para muchas combinaciones patógeno-antibiótico. Lo ideal, es que la solución pueda estar sellada in situ siempre que el catéter no esté en uso. Pero el acceso del catéter a menudo limita el tiempo de permanencia, especialmente cuando está siendo utilizado para antibióticos intravenosos y otras terapias sistémicas. La persona responsable de la administración de medicamentos debe participar activamente para asegurar el reemplazo de la solución de sellado si se requiere la interrupción de la permanencia.

Los riesgos de la terapia de sellado con antibióticos

Hay una serie de riesgos potenciales y documentados asociados con la TSA. Siempre que se aprueba cualquier solución para que permanezca en el lumen de catéter, existe una

posibilidad de oclusión. Se espera que este riesgo disminuya si la solución también contiene un anticoagulante, de ahí el principal objetivo de su combinación.

Por otro lado el lavado de la solución de sellado puede exponer al paciente a concentraciones sistémicas innecesarias de antibióticos y/o anticoagulantes; un riesgo que aumenta con la frecuencia de lavado. Aunque se puede esperar cierto grado de exposición sistémica por fugas en el catéter, el riesgo de posible toxicidad es bastante limitado si el sellado se aspira como se indica. Aún a pesar de esto, las soluciones altamente concentradas en antibióticos que se asocian con toxicidades graves, todavía deben ser evitadas, por ejemplo, aminoglucósidos y ototoxicidad. El mayor riesgo en el lavado es probable que se produzca en aquellas soluciones de sellado que contienen concentraciones más altas de los anticoagulantes, particularmente heparina > 1000 UI/mL o citrato 30% - 46,7%. A estas concentraciones, el paciente puede estar expuesto a dosis sistémicamente activas que incrementarían el riesgo de sangrado o hipocalcemia y arritmias, respectivamente. Pero por otro lado, la exposición a bajos niveles de antibióticos puede aumentar potencialmente el riesgo de resistencia. Sin embargo, este problema debería compararse con los resultados del uso profiláctico rutinario de la TSA que puede reducir la tasa general de ITSRC, disminuyendo de este modo la necesidad general de terapia antibiótica sistémica.

Es por todo esto que vuelve a evidenciarse la necesidad de desarrollo de protocolos propios de cada institución, así como una profunda investigación de esta tecnología novedosa para reducir al mínimo todos esos riesgos y dudas que a día de hoy plantea.

Formulación innovadora

Y siguiendo esta línea de desarrollo de innovaciones y teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, vamos a destacar una formulación muy prometedora, como es la formulación de sellado con Vancomicina y Citrato^{6, 8}.

Como ya se ha comentado lo primero que ha de hacerse es reunir toda la información posible de la formulación que se desea desarrollar. Para ello se ha desarrollado la siguiente tabla que reúne los datos existentes relativos a esta combinación, mostrando las diferentes concentraciones con las que se ha trabajado y centrándose en los pocos aspectos o retos logísticos que la literatura actual recoge, como pueden ser la estabilidad o el tipo de estudio, pero que podrían ser de especial interés clínico.

Vancomicina [] mg/mL	Citrato [] mg/mL	Comentarios de estabilidad	Tipo de investigación
1 mg/mL	0 mg/mL	La bioactividad de la que informaron los autores fue superior a 14 días almacenada a 4°C	Estudio in vivo
1 mg/mL	40 mg/mL	A 4°C, TA, o 37°C, concentración de vancomicina > 92% a las 72 horas con un almacenamiento en jeringas de clorhidrato de polivinilo de catéteres de hemodiálisis. Confirmado vía HPLC	Estudio de estabilidad in vitro
2 mg/mL	22 mg/mL	Precipitación inicial, pero sin precipitación notable después de 10 minutos de incubación a 37°C; concentración de vancomicina > 90% pasadas 72 horas. Confirmado vía HPLC	Estudio de estabilidad in vitro
2 mg/mL	40 mg/mL	Físicamente compatible. A 37°C la concentración de vancomicina fue > 90% pasadas 72 horas. Confirmado vía HPLC	Estudio de estabilidad in vitro
3 mg/mL	40 mg/mL	A 4°C, TA, o 37°C, concentración de vancomicina > 92% a las 72 horas con un almacenamiento en jeringas de clorhidrato de polivinilo de catéteres de hemodiálisis.	Estudio de estabilidad in vitro
5 mg/mL	22 mg/mL	Precipitación inicial, pero sin precipitación notable después de 10 minutos de incubación a 37°C; concentración de vancomicina > 90% pasadas 72 horas. Confirmado vía HPLC	Estudio de estabilidad in vitro
5 mg/mL	40 mg/mL	Físicamente compatible. A 37°C la concentración de vancomicina fue > 90% pasadas 72 horas. Confirmado vía HPLC	Estudio de estabilidad in vitro

TA = Temperatura Ambiente; HPLC = Cromatografía Líquida de Alta Eficacia

La decisión de centrarnos finalmente en esta formulación surge de la necesidad de establecer esos protocolos para la preparación de las soluciones de sellado con un antibiótico ampliamente utilizado, como es la Vancomicina, junto con la intención de establecer una formulación innovadora, de ahí la propuesta de combinarlo con Citrato. Creemos que es una buena propuesta porque de entre todos los antibióticos, la vancomicina posee relativamente una amplia literatura en este campo, y porque el citrato ha demostrado ser un buen agente antibiofilm y un buen antimicrobiano y anticoagulante. De esta forma se supone una potencial mejora y un aumento en los beneficios de la TSA. Además el hecho de establecer esta formulación y de llevarla a cabo, contribuiría a conocer nuevos datos aún desconocidos, como la CMI o la concentración mínima para la erradicación del biofilm (CMEB), que a día de hoy no se encuentran recogidos en la escasa literatura referente a esta combinación. Y según los datos obtenidos, estos servirían de punto de apoyo para poder llevar a cabo preparaciones previas en los servicios de farmacia, ciñéndose a un protocolo que contenga los datos específicos sobre sus condiciones de preparación o el material en el que puede ser almacenada.

CONCLUSIÓN

Tras exponer todos los datos encontrados y revisar todos los apartados podemos concluir en que la tecnología en el campo del sellado antibiótico es muy elemental, podría decirse que a consecuencia de la falta de datos.

Este escaso conocimiento es el que podría hacer que una terapia con tan alto potencial para evitar infecciones y alargar la vida del catéter en aquellos pacientes que lo necesitan, no se esté aplicando y esté suponiendo una serie de problemas tanto para los facultativos como para los pacientes que podrían ser perfectamente evitables.

Por ello, todo el conjunto de la comunidad científica debería implicarse en el desarrollo de esta nueva tecnología, a nivel clínico, con el continuo aporte de datos y desarrollo de los protocolos de aplicación, tiempo de permanencia y duración del tratamiento y a nivel galénico profundizando en aspectos como la estabilidad y compatibilidad entre las múltiples mezclas y con los materiales de acondicionamiento.

Es por todo esto que el desarrollo de cualquier tipo de formulación en una solución de sellado, supondría una innovación de tecnología farmacéutica de interés terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. CCM Salud. (2016). *Catéter - Definición*. [online] Available at: <http://salud.ccm.net/faq/7435-cateter-definicion>
2. Høiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., & Ciofu, O. (2010). Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International journal of antimicrobial agents*, 35(4), 322-332.
3. Paredes, J., Alonso-Arce, M., Schmidt, C., Valderas, D., Sedano, B., Legarda, J., ... & Arana, S. (2014). Smart central venous port for early detection of bacterial biofilm related infections. *Biomedical microdevices*, 16(3), 365-374.
4. Stewart, P. S. (2002). Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial biofilms. *International Journal of Medical Microbiology*, 292(2), 107-113.
5. de Quimioterapia, S. E., de Hematología, A. E., & Hemoterapia, S. E. D. O. M. (2003). Tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración. *Rev Esp Quimioterap*, 16(3), 343-360.
6. Justo, J. A., & Bookstaver, P. B. (2013). Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. *Infection and drug resistance*, 7, 343-363.
7. Saxena, A. K., Panhotra, B. R., & Naguib, M. (2002). Sudden Irreversible Sensory-Neural Hearing Loss in a Patient with Diabetes Receiving Amikacin as an Antibiotic-Heparin Lock. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 22(1), 105-108.
8. Bookstaver, P. B., Rokas, K. E., Norris, L. B., Edwards, J. M., & Sherertz, R. J. (2013). Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *American journal of health-system pharmacy*, 70(24), 2185-2198.
9. Ortega, R., Salmerón-García, A., Cabeza, J., Capitán-Vallvey, L. F., & Navas, N. (2014). Stability of daptomycin 5 mg/mL and heparin sodium 100 units/mL combined in lactated Ringer's injection and stored in polypropylene syringes at 4 and -20° C. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 71(11).
10. SANTARPIA, L., PASANISI, F., ALFONSI, L., VIOLANTE, G., TISEO, D., DE SIMONE, G. I. A. N. N. I., & CONTALDO, F. (2002). Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC)-related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clinical Nutrition*, 21(3), 207-211.
11. Aguilera-Vizcaíno, M. J., & Cordero-Cruz, A. M. (2012). Sellado con alcohol al 70% en la infección asociada a catéter en nutrición parenteral domiciliaria. *Farmacia Hospitalaria*, 36(n05).

12. Tan, M., Lau, J., & Guglielmo, B. J. (2014). Ethanol locks in the prevention and treatment of catheter-related bloodstream infections. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(5), 607-615.
13. Finnegan, S., & Percival, S. L. (2015). EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. *Advances in wound care*, 4(7), 415-421.
14. Percival, S. L., Williams, D., Cooper, T., & Randle, J. (Eds.). (2014). *Biofilms in Infection Prevention and Control: A Healthcare Handbook*. Academic Press.
15. Weijmer, M. C., Debets-Ossenkopp, Y. J., van de Vondervoort, F. J., & ter Wee, P. M. (2002). Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(12), 2189-2195.
16. Vanholder, R., Canaud, B., Fluck, R., Jadoul, M., Labriola, L., Marti-Monros, A., ... & Van Biesen, W. (2010). Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT plus*, 3(3), 234-246.
17. USP797.org. (2016). *USP 797.org, USP 797 consulting, USP 797 website*. [online] Available at: <http://www.usp797.org/>
18. Usp.org. (2016). *U.S. Pharmacopeial Convention*. [online] Available at: <http://www.usp.org/es>
19. Usp.org. (2016). *USP General Chapter 797 FAQs | U.S. Pharmacopeial Convention*. [online] Available at: <http://www.usp.org/es/inicio-de-asistencia-tecnica/preguntas-frecuentes/preparacion-magistral-preparaciones-esteriles> [Accessed 1 Jun. 2016].