



INNOVACIONES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE INTERÉS TERAPÉUTICO EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

Eduardo Tébar Plaza
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

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 (ITSRC) no se encuentra exenta en este procedimiento. La terapia de sellado antibiótico (TSA) 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

- Revisión bibliográfica relacionada con el sellado antibiótico y la variedad tecnológica de las formulaciones propuestas.
- Selección de una formulación tecnológica novedosa y de utilidad clínica.

METODOLOGÍA

- Búsqueda bibliográfica de artículos en las principales bases de datos online (PubMed, Scholar-Google) empleando un lenguaje controlado y palabras clave: sellado, biofilm, catéter, etc.
- Selección de artículos según resumen e idioma (español e inglés).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CARACTERÍSTICAS DE UNA SOLUCIÓN DE SELLADO IDEAL

- Espectro de actividad
- Capacidad de penetrar o irrumpir en el biofilm
- Compatibilidad con anticoagulantes
- Estabilidad prolongada
- Bajo riesgo de toxicidad y reacciones adversas
- Bajo potencial de resistencia
- Rentabilidad

COMPONENTES DE LA SOLUCIÓN DE SELLADO

ANTIBIÓTICOS

- Betalactámicos** — Han demostrado buena estabilidad y compatibilidad con heparina. Representan una buena opción para la gestión de patógenos Gram +.
- Carbapenémicos** — Falta general de datos. Los pocos estudiados parecen presentar buena estabilidad y compatibilidad con heparina.
- Aminoglucósidos** — Son de los más utilizados porque son de los más estudiados. Actualmente la combinación gentamicina + citrato parece una opción viable tanto en profilaxis como en tratamiento.
- Glicopéptidos** — Otro de los más estudiados y utilizados. Hay diversas combinaciones con vancomicina + heparina y ahora se está probando la combinación vancomicina + citrato como una alternativa de sellado no heparinizada. El resto de formulaciones están heparinizadas.
- Fluoroquinolonas** — Por ahora solo son estables aquellas combinadas con bajas concentraciones de heparina, siendo el cirpofloxacino una opción en la gestión de patógenos Gram -.
- Tetraciclinas** — En concreto la minociclina en combinación con un quelante de iones, EDTA, ha presentado muy buenos resultados.
- Otros agentes** — La daptomicina, linezolid y tegeciclina presentan una buena opción para el tratamiento de patógenos Gram + en combinación con heparina y quelantes de iones.

AGENTES ANTIBIOFILM

- Etanol** — Su capacidad como antibiofilm se debe a su acción bactericida al provocar una desnaturalización proteica que afecta a patógenos Gram +, Gram - y hongos.
- EDTA*** — Actúa frente a bacterias Gram +, Gram -, levaduras, amebas y hongos eliminando iones Mg²⁺ y Ca²⁺ aumentando de forma secundaria la capacidad de acción de los antibióticos con los que vaya combinado.
- Citrato*** — Ha demostrado actividad frente a bacterias Gram +, Gram - y hongos actuando igual que el EDTA y a su vez disminuye el crecimiento bacteriano al quelar iones Ca²⁺. La ERBP recomienda la terapia de sellado formulada con citrato para pacientes hemodializados.

*Mejor alternativa a la heparina

Preguntas comunes y retos logísticos

Preparación:

- Reunir información previa relacionada con la solución de sellado a preparar.
- Establecer las proporciones adecuadas de todos los componentes de la formulación.
- Reducir el malgasto preparando los antibióticos por vía intravenosa a la vez que las soluciones de sellado.

Inicio y duración de la terapia:

Para el tratamiento de las ITSRC comenzar la TSA en las primeras 48-72 horas se asocia con mejores resultados y normalmente la duración de esta coincide con el tiempo de duración de la terapia sistémica, entre 10-14 días, aunque se plantean periodos alternos de 72 horas como una mejor opción, por ser una opción más rentable y por reducir el riesgo de desarrollo de resistencias.

Tiempo de permanencia del catéter:

La mayoría de los estudios clínicos han propuesto un mínimo de 8 horas por día para una óptima esterilización, aunque varios estudios demuestran que 4 horas son eficaces reduciendo las poblaciones bacterianas. Lo ideal sería que la solución pudiese permanecer "sellada" in situ cada vez que no se esté aplicando la terapia sistémica.

Los riesgos de la terapia de sellado:

- Oclusión ⇒ la solución es añadir un anticoagulante.
 - Lavado ⇒ puede suponer la exposición a concentraciones sistémicas tóxicas.
- La solución sería el desarrollo de protocolos estandarizados para la realización de este procedimiento y la formación del equipo clínico encargado.

Formulación innovadora:

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

CONCLUSIÓN

La tecnología en el campo del sellado antibiótico es muy elemental a consecuencia de la falta de datos, lo que está provocando que la TSA no se esté aplicando en su máximo potencial. Por ello, es imprescindible la colaboración a nivel clínico y a nivel galénico para el desarrollo racional y estandarizado de una formulación en una solución de sellado, suponiendo este propio desarrollo una innovación en tecnología farmacéutica de interés terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- CCM Salud. (2016). Catéter - Definición. [online] Available at: <http://salud.ccm.net/faq/7435-cateter-definicion>
- Justo, J. A., & Bookstaver, P. B. (2013). Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. Infection and drug resistance, 7, 343-363
- 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
- Percival, S. L., Williams, D., Cooper, T., & Randle, J. (Eds.). (2014). Biofilms in Infection Prevention and Control: A Healthcare Handbook. Academic Press