



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

La estabilidad como factor para considerar en las soluciones de sellado antibiótico

José Antonio Morales-Molina^{a,*}, Javier Mateu-de Antonio^b, Santiago Grau^c, Marcel Segura^d y Pedro Acosta^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Programa de Control de Infecciones, Hospital del Mar, Barcelona, España

^d Servicio de Cirugía, Hospital del Mar, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2008

Aceptado el 31 de agosto de 2008

On-line el 1 de mayo de 2009

Palabras clave:

Sellado antibiótico de catéteres

Bacteriemia

Infección por catéter

Prevención

Estabilidad del fármaco

RESUMEN

El sellado antibiótico de catéteres (SAC) se ha relacionado con una reducción de la necesidad de retirar el catéter en infecciones relacionadas con éstos. La estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas en el SAC no se ha estudiado suficientemente.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica para identificar los artículos en inglés que incluían estudios de estabilidad de estas soluciones. Nueve estudios cumplieron los criterios de inclusión al aplicar técnicas específicas de determinación de sustancias sin alteración aparente del fármaco. Los modelos incluyeron principalmente *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Se analizaron cefazolina, ceftazidima, ciprofloxacino, colistina, gentamicina, ticarcilina/ácido clavulánico y vancomicina solos o en combinación con otros antibióticos y en soluciones con o sin heparina. Todas las soluciones fueron estables, excepto ciprofloxacino a concentraciones de 10 mg/ml.

Finalmente, pocos estudios aplican criterios estrictos para valorar la estabilidad de las soluciones utilizadas en el SAC. Por esto, parece aconsejable realizar estudios estrictos de estabilidad en futuras investigaciones de soluciones antimicrobianas para su empleo en el SAC.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Stability: A factor to consider in antibiotic-lock solutions

ABSTRACT

Antibiotic-lock therapy (ALT) has been related to a reduction in the need for catheter withdrawal in patients with catheter-related infection. The stability of the antimicrobial solutions used in ALT has not been sufficiently investigated. A systematic literature review was performed to identify articles including studies on the stability of ALT solutions. Nine studies fulfilled the inclusion criteria requiring specific drug determination techniques, and no apparent drug alterations were observed. The main microorganisms studied were *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*. The antibiotics included cefazolin, ceftazidime, ciprofloxacin, colistin, gentamicin, ticarcillin/clavulanate, and vancomycin in solution, administered alone or in combinations, with or without heparin. All solutions were fairly stable except for ciprofloxacin at a concentration of 10 mg/mL. Few studies applied strict criteria to assess the stability of antibiotic solutions used in ALT; hence, the currently available data are limited. Therefore, it seems advisable to include appropriate stability studies in further research on the use of ALT.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Antibiotic-lock

Bloodstream infection

Catheter-associated infection

Prevention

Drug stability

Introducción

Los catéteres venosos centrales (CVC) son la principal fuente de bacteriemias nosocomiales¹. Estas infecciones se relacionan con una elevada morbimortalidad en pacientes hospitalizados². En 2004, el Centers for Diseases Control and Prevention estimó que

5,3 bacteriemias cada 1.000 catéteres por día en unidad de cuidados invasivos estaban relacionadas con la infección de CVC³. Los CVC se han relacionado con una mortalidad superior al 25% y un incremento de 6,5 días de estancia hospitalaria⁴. Se han propuesto varias alternativas para la prevención de las infecciones relacionadas con los catéteres. Una de esas técnicas, ahora en auge, es el sellado antibiótico de catéteres (SAC) que Messing et al⁵ describieron originariamente. La técnica consiste en dejar una elevada concentración de solución antimicrobiana en la luz del catéter. La solución debe permanecer allí un tiempo no

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmorales@imas.imim.es (J.A. Morales-Molina).

suficientemente bien establecido (normalmente de 6 a 12 h o durante más tiempo en caso de pacientes dializados). Durante este tiempo, el acceso intravascular no se debe utilizar; finalmente, la solución debe eliminarse. Se trata de una técnica preventiva de las infecciones relacionadas con catéter que evita la necesidad de su sustitución y a la que se le han atribuido otras ventajas teóricas^{6,7}. En general, el SAC se ha relacionado con buenos resultados clínicos, aunque también se han observado algunos fracasos al aplicar esta técnica. Esos fallos pueden relacionarse con la estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas, la dificultad de algunos antibióticos para penetrar en las biocapas o la necesidad de alcanzar concentraciones suficientemente elevadas de antibiótico en la luz del catéter debido a la diferencia de la concentración mínima inhibitoria (CMI) y de la concentración mínima bactericida (CMB) entre células planctónicas y el biofilm, entre otras. La estabilidad de las soluciones antimicrobianas utilizadas es un factor que no se ha estudiado suficientemente en muchos de los trabajos, por lo que su influencia es actualmente desconocida. Se considera estable una solución ante la ausencia de precipitados, partículas, gas, cambios de color o cambios de viscosidad u otras alteraciones aparentes durante un período de tiempo, así como ante la ausencia de alteración en la estructura química original del fármaco, que mantiene en todo momento una concentración superior o igual al 90% del valor inicial^{8,9}. El objetivo de este estudio es establecer criterios estrictos de estabilidad a fin de optimizar la técnica del SAC mediante una revisión de la literatura médica publicada hasta la fecha.

Material y método

Se realizó una revisión sistemática en PUBMED, MEDLINE e IDIS-Iowa para identificar los trabajos en inglés que estudiaron la estabilidad de las soluciones utilizadas en el SAC. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron *antibiotic-lock*, *bacteriemia*, *bloodstream infection*, *catheter associated infection*, *prevention* y *stability*. Se analizaron las citas encontradas inicialmente para su posterior inclusión en esta revisión. La búsqueda abarcó el período de 1966 a 2008 y se realizó la última búsqueda el 5 de junio de 2008. Los estudios seleccionados fueron aquellos que evaluaron la estabilidad de las soluciones utilizadas en la prevención y en el tratamiento de la infección relacionada con los catéteres tanto in vivo como in vitro. Para su análisis, los estudios se clasificaron en soluciones de uno o de varios antibióticos y, a su vez, se subclasificaron en soluciones heparinizadas y en soluciones no heparinizadas.

Cuando los artículos publicaron resultados de estabilidad, se consideraron aceptables si describían la aplicación de técnicas específicas de determinación de sustancias, como la cromatografía líquida de alta resolución, o las técnicas de inmunoanálisis, como el radioinmunoanálisis, el inmunoanálisis de polarización por fluorescencia, el inmunoanálisis enzimático multiplicado o el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Se excluyeron todos los trabajos que no evaluaron directamente la estabilidad de las soluciones mediante técnicas específicas.

Resultados

Inicialmente, se seleccionaron 78 artículos relacionados con el SAC, de los que finalmente se revisaron 9 artículos (11,5%) atendiendo a los criterios de selección. De los 69 artículos descartados, 55 no evaluaron directamente la estabilidad de las soluciones utilizadas en el SAC. Los 14 artículos restantes describían técnicas no consideradas aceptables para determinar

de forma exacta la estabilidad, principalmente la mera observación visual de las soluciones utilizadas. De los 9 artículos analizados^{10–18}, 7^{10,12,14–18} evaluaron la efectividad en microorganismos grampositivos, 5^{10,14–17} evaluaron la efectividad en microorganismos gramnegativos y sólo un estudio¹⁰ evaluó la efectividad en hongos. Los principales microorganismos estudiados fueron *Staphylococcus* spp. (7 de los 9 artículos revisados) seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* (4 de los 9 artículos revisados) y *Klebsiella pneumoniae* (4 de los 9 artículos revisados). Sólo un artículo evaluó la estabilidad de las soluciones utilizadas en el SAC en condiciones clínicas (tabla 1)¹⁰. Este estudio se realizó en pacientes que recibieran nutrición parenteral total. Se usó vancomicina y gentamicina en el SAC de 7 a 14 días para el tratamiento de diferentes microorganismos grampositivos y gramnegativos. Las soluciones utilizadas en el SAC fueron estables al menos 12 h, pero la estabilidad no se estudió durante más tiempo. Los 8 artículos restantes fueron estudios in vitro. Sus resultados se incluyen en la tabla 2 (soluciones no heparinizadas de un antibiótico), tabla 3 (soluciones heparinizadas de un antibiótico) y tabla 4 (soluciones heparinizadas de varios antibióticos). Las soluciones más estudiadas fueron aquellas que contenían vancomicina (5 trabajos) y ciprofloxacino (4 trabajos). La estabilidad de las soluciones en el SAC fue estudiada por técnicas específicas y no específicas^{12–14,17,18}. En otros 4 estudios se utilizaron únicamente técnicas específicas^{10,11,15,16}. La principal técnica no específica utilizada fue la CMI y la CMB para los diferentes microorganismos^{12,14,17,18}. La técnica específica más utilizada fue el inmunoanálisis^{10–13,15–18}.

Las mejores alternativas para el SAC frente a microorganismos grampositivos, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, fueron vancomicina sola (2–10 mg/ml) o vancomicina (0,5–10 mg/ml) mezclada con heparina (100–5.000 U/ml). La mejor alternativa para el tratamiento de microorganismos gramnegativos fue gentamicina sola (5 mg/ml) o gentamicina mezclada con heparina (5.000 U/ml). En el caso concreto de *P. aeruginosa*, en situaciones de elevadas tasas de resistencia, la mejor alternativa fue ceftazidima sola (10 mg/ml) o ceftazidima mezclada con heparina (5.000 U/ml). El ciprofloxacino puede ser otra alternativa aconsejable a bajas concentraciones (0,125–1 mg/ml) en soluciones heparinizadas (heparina 100–2.500 U/ml, respectivamente). En caso de infecciones fúngicas, la anfotericina B (2 mg/ml) puede ser efectiva en la erradicación de infecciones por *Candida* spp. y alargar la vida del catéter¹⁰.

Discusión

Muchos estudios han evaluado la efectividad de las soluciones utilizadas en el SAC, pero sólo un 10% ha evaluado la estabilidad de estas soluciones. Sin embargo, varios de estos estudios no establecieron bien el criterio de estabilidad, no usaron las técnicas analíticas más apropiadas, presentaron errores de validez analítica o evaluaron un número insuficiente de muestras para determinar la estabilidad de estas soluciones⁸. Frecuentemente, los estudios analizaron diferentes soluciones antimicrobianas a diferentes concentraciones, con diferentes técnicas analíticas y para el tratamiento de diferentes microorganismos^{9,19}. Por tanto, los estudios resultaron difíciles de comparar y las conclusiones resultaron difíciles de establecer. No hay un criterio unánime referente a la estabilidad de las soluciones utilizadas en el SAC. La estabilidad es normalmente definida⁸ como el mantenimiento de concentraciones del fármaco mayor o igual que el 90%. Otros autores consideran estable una solución cuando no hay presencia visual de precipitados²⁰. Trisell et al utilizaron una definición más estricta^{8,9} y ésta fue la definición aplicada en esta revisión. La ausencia de cambios visuales no excluye el deterioro químico de la

Tabla 1
Estudios clínicos de estabilidad de soluciones de un antibiótico utilizadas en el sellado antibiótico de catéteres

Solución	Concentración (mg/ml)	Condiciones del estudio	Microorganismos analizados	Aplicación	Estabilidad	Año (referencia)
Gentamicina	5	SAC de una a 2 semanas ± tratamiento intravenoso más de una semana.	<i>Chryseomonas luteola</i> , <i>Citrobacter diversus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Entre 8 y 12 h (alternado con NPT)	> 12 h	1995 (10)
Vancomicina	5	Estabilidad determinada por inmunofluorescencia SAC de una a 2 semanas ± tratamiento intravenoso más de una semana. Estabilidad determinada por inmunofluorescencia	<i>Bacillus</i> spp., <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Entre 8 y 12 h (alternado con NPT)	> 12 h	1995 (10)

NPT: nutrición parenteral total; SAC: sellado antibiótico de catéteres.

Tabla 2
Estudios in vitro de estabilidad de soluciones de un antibiótico utilizadas en el sellado antibiótico de catéteres

Solución	Concentración (mg/ml)	Condiciones del estudio	Microorganismos analizados	Aplicación	Estabilidad	Año (referencia)
Cefazolina	10	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal protegidos de la luz, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad ↓ tras 72 h	2000 (11)
Ceftazidima	10	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal protegidos de la luz, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad ↓ tras 72 h	2000 (11)
Ciprofloxacino	10	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C durante 72 h y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Precipitación inmediata	2000 (11)
Gentamicina	5	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayos de cristal, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad ↓ tras 72 h	2000 (11)
Vancomicina	0,025	Estabilidad por inmunofluorescencia, CMI y CMB. Viales de solución madre y diluciones con el 0,9% de NaCl almacenadas a 4 °C o a 23 °C	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i>	NA	≅ 40 días. Actividad durante al menos 85 días	1988 (18)
Vancomicina	0,025	Estabilidad por inmunofluorescencia, CMI y CMB. Viales almacenados a 23 °C	<i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i>	NA	60 días	1992 (17)
Vancomicina	2	Estabilidad por inmunofluorescencia. Almacenada en tubos de ensayo de cristal estériles a 37 °C	<i>S. aureus</i>	NA	Actividad ↓ < 10% en 3 días	2001 (12)
Vancomicina	10	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad ↓ tras 72 h	2000 (11)

↓: disminuye; CLAR: cromatografía líquida de alta resolución; CMB: concentración mínima bactericida; CMI: concentración mínima inhibitoria; H₂O: agua; NA: no aplicable por no usar un modelo real de infección de catéteres; NaCl: cloruro sódico.

solución y de igual manera la estabilidad química no excluye la formación de partículas de tamaño considerable⁸. Por eso, la combinación de estos 2 métodos (técnicas específicas de determinación de sustancias y observación de cambios físicoquímicos) es el camino óptimo para establecer la estabilidad de las soluciones.

La vancomicina sola o la vancomicina mezclada con heparina en las concentraciones indicadas anteriormente se han mostrado

como la mejor alternativa para el SAC en el caso de microorganismos grampositivos. No obstante, se han publicado resultados contradictorios, especialmente para soluciones heparinizadas de antibióticos^{12,17,18,20–25}. Mientras que en un estudio¹¹ la vancomicina (10 mg/ml) fue compatible con heparina (5.000 U/ml), algunos datos procedentes de otras experiencias indican que concentraciones muy elevadas de heparina pueden aumentar el riesgo de precipitación de este glucopéptido²⁶.

Tabla 3

Estudios in vitro de estabilidad de soluciones heparinizadas de un antibiótico utilizadas en el sellado antibiótico de catéteres

Soluciones	Concentración (mg/ml)	Heparina (U/ml)	Condiciones del estudio	Microorganismos analizados	Aplicación	Estabilidad	Año (referencia)
Cefazolina	0,5	100	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas y CLAR. Tubos de ensayo estériles de poliestireno incubados a 25 °C y a 37 °C. Un tubo se siguió también en presencia de microorganismos. H ₂ O estéril como diluyente	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Escherichia coli</i>	NA	Actividad ↓ ≤10% en 10 días	1999 (14)
Cefazolina	10	5.000	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad ↓ tras 72 h	2000 (11)
Ceftazidima	0,5	100	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas y CLAR. Tubos de ensayo de poliestireno incubados a 25 °C y a 37 °C. Un tubo se siguió también en presencia de microorganismos. H ₂ O estéril, como diluyente	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA	Actividad ↓ entre un 28 y un 36% en 7 días y un 50% en 10 días	1999 (14)
Ceftazidima	10	5.000	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente). Soluciones heparinizadas se almacenaron en CVC de poliuretano y luz central	–	NA	Actividad durante al menos 72 h	2000 (11)
Ciprofloxacino	0,125	100	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas y CLAR. Tubos de ensayo estériles de poliestireno incubados a 25 °C y a 37 °C. Un tubo se siguió también en presencia de microorganismos. H ₂ O estéril como diluyente	<i>P. aeruginosa</i>	NA	Actividad ↓ ≤10% en 10 días	1999 (14)
Ciprofloxacino	10	5.000	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C durante 72 h y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Precipitación inmediata	2000 (11)
Gentamicina	0,1	5.000	Estabilidad por turbidimetría. Almacenada en jeringas de 60 ml a 4 °C y 0,9% de NaCl como diluyente	<i>P. aeruginosa</i>	NA	Actividad durante al menos 4 semanas	2005 (15)
Gentamicina	5	5.000	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad durante al menos 72 h	2000 (11)
Ticarcilina-clavulánico	0,5	100	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas y CLAR. Tubos de ensayo estériles de poliestireno incubados a 25 °C y a 37 °C. Un tubo se siguió también en presencia de microorganismos. H ₂ O estéril como diluyente	<i>S. epidermidis</i> , <i>K. pneumoniae</i> y <i>E. coli</i>	NA	Actividad ↓ ≤ 10% en 10 días	1999 (14)
Vancomicina	0,025	9,75	Estabilidad por inmunofluorescencia, CMI y CMB. Estabilidad de heparina por TTPA. Viales de solución madre y diluciones con 0,9% de NaCl como diluyente, almacenadas a 4 °C o a 23 °C	<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>S. epidermidis</i>	NA	≈ 40 días. Actividad durante al menos 85 días	1988 (18)
Vancomicina	0,025	100	Estabilidad de heparina por análisis colorimétrico y vancomicina por inmunofluorescencia. Almacenado en alícuotas de 4.º a 37 °C con el 0,9% de NaCl como diluyente	–	NA	Visualmente 14 días. A 37 °C ↓ actividad > 10% en 24 h	1991 (13)
Vancomicina	0,05	9,73	Estabilidad de vancomicina por inmunofluorescencia, CMI y CMB. Estabilidad por TTPA. Viales almacenados a 23 °C	<i>S. aureus</i> y <i>S. epidermidis</i>	NA	60 días	1992 (17)
Vancomicina	0,1	5.000	Estabilidad por inmunofluorescencia. Almacenada en jeringas de 60 ml a 4 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente	<i>S. aureus</i> resistente a metilicina	NA	Actividad durante al menos 4 semanas	2005 (15)
Vancomicina	0,5	100	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas y CLAR. Tubos de ensayo estériles de poliestireno incubados a 25 °C y a 37 °C. Un tubo se siguió también en presencia de microorganismos. H ₂ O estéril como diluyente	<i>S. epidermidis</i>	NA	Actividad ↓ ≤10% en 10 días	1999 (14)
Vancomicina	2	2.500	Estabilidad por inmunofluorescencia. Almacenado en tubos de cristal estériles a 37 °C	<i>S. aureus</i>	NA	Actividad ↓ <10% en 3 días	2001 (12)
Vancomicina	10	5.000	Estabilidad por técnicas espectrofotométricas (solución almacenada en tubos de ensayo de cristal, en oscuridad, a 37 °C y en 0,9% de NaCl como diluyente) y CLAR (almacenados en tubos Eppendorf a temperatura ambiente y con H ₂ O purificada como diluyente)	–	NA	Actividad durante al menos 72 h	2000 (11)

↓: disminuye; CLAR: cromatografía líquida de alta resolución; CMB: concentración mínima bactericida; CMI: concentración mínima inhibitoria; CVC: catéter venoso central; H₂O: agua; NA: no aplicable por no usar un modelo real de infección de catéteres; NaCl: cloruro sódico; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Tabla 4
Estudios in vitro de estabilidad de soluciones heparinizadas de varios antibióticos utilizadas en el sellado antibiótico de catéteres

Mezclas	Concentración (mg/ml)	Heparina (U/ml)	Condiciones del estudio	Microorganismos analizados	Aplicación	Estabilidad	Año (referencia)
Vancomicina-ciprofloxacino	0,025–0,002	9,73	Estabilidad de vancomicina por inmunofluorescencia, CMI y CMB. Estabilidad de heparina por TTPA. Viales almacenados a 23 °C	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA	Vancomicina 60 días a 23 °C; heparina a 3 meses. Ciprofloxacino tan efectivo como vancomicina-heparina-ciprofloxacino, vancomicina y con \cong CMI y CMB	1992 (17)
Vancomicina-ciprofloxacino	0,05–0,002	9,73	Estabilidad de vancomicina por inmunofluorescencia, CMI y CMB. Estabilidad de heparina por TTPA. Viales almacenados a 23 °C	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i>	NA	Vancomicina 60 días a 23 °C; heparina a 3 meses. Ciprofloxacino tan efectivo como vancomicina, heparina, ciprofloxacino, vancomicina, con \cong CMI y CMB	1992 (17)
Vancomicina-colistina	0,1–0,1	100	Estabilidad por turbidimetría, pH, espectrofotometría RM. Almacenado a 4 °C y a 25 °C. Compatibilidad fisicoquímica en 0,9% de NaCl como diluyente en viales de 5 ml	<i>S. aureus</i> resistente a metilicina, <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> y <i>Enterococcus faecium</i>	NA	Entre uno y 2 días a 25 °C o 30 días a 4 °C; todas las cepas se erradicaron	1997 (16)

CMB: concentración mínima bactericida; CMI: concentración mínima inhibitoria; NA: no aplicable por no usar un modelo real de infección de catéteres; NaCl: cloruro sódico; RM: resonancia magnética; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

A pesar de que el ciprofloxacino puede ser una buena alternativa para el SAC en el caso de *P. aeruginosa*, concentraciones de 10 mg/ml de este antibiótico, solo o mezclado con heparina, presentan un alto riesgo de precipitación²⁰. Se dispone de pocos estudios de eficacia y de estabilidad en el sellado antifúngico de catéteres, aunque la anfotericina B (2 mg/ml) puede considerarse como una alternativa en la erradicación de infecciones por *Candida spp*¹⁰.

En la mayoría de los casos, las concentraciones óptimas para las soluciones antimicrobianas en el SAC no se han estudiado suficientemente. Generalmente, las concentraciones antimicrobianas fueron mucho más elevadas que la CMI de los microorganismos estudiados. Sin embargo, a pesar de que con la pérdida de actividad mayor o igual que el 10% aún se puede erradicar ciertos microorganismos, disminuciones mayores de las concentraciones antibióticas pueden afectar la efectividad de la técnica. Este punto puede ser crítico en segmentos distales del catéter, en los que la concentración de los antibióticos puede disminuir. Un estudio reciente, que investigó el gradiente de vancomicina en la luz de los catéteres, encontró que en los segmentos distales se evidenció un descenso significativo (>50%) en la concentración de vancomicina respecto a los segmentos proximales²⁷. Por tanto, las soluciones utilizadas en el SAC no deberían permanecer en la luz del catéter durante más de 12 a 24 h.

Desde el punto de vista de la seguridad, no se puede descartar como hipótesis la posible formación de microprecipitados no visibles dentro del catéter o de productos tóxicos no detectables que dependen de las mezclas de fármacos y de sus concentraciones. Por esto, parece aconsejable evitar que esas soluciones alcancen el torrente sanguíneo. La infusión de soluciones con partículas superiores a 0,22 μ m puede producir importantes efectos adversos, como una embolia microvascular pulmonar, con consecuencias mortales^{28–31}. Además, algunos fármacos pueden producir sustancias tóxicas y productos altamente reactivos que podrían resultar nocivos^{32–34}. Sin embargo, estos casos no se han reportado en las soluciones utilizadas en el SAC hasta la fecha.

En conclusión, los estudios de estabilidad de las soluciones utilizadas en el SAC no siguieron un concepto homogéneo y unívoco para definir la estabilidad de las soluciones. Pocos estudios aplicaron criterios estrictos para el seguimiento de la estabilidad de las soluciones utilizadas en esta técnica. Los datos disponibles se limitan a unos pocos antibióticos. En consecuencia, parece aconsejable realizar estudios más estrictos de estabilidad en futuras investigaciones de soluciones utilizables en el SAC y combinar técnicas específicas de determinación de sustancias con la observación de cambios fisicoquímicos de éstas.

Bibliografía

- Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abid-Said D, Gabrielli A, Hachem R, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections: A randomised double-blind trial. *Ann Intern Med*. 1997;127:267–74.
- Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Catheter-related infections: Diagnosis and intravascular treatment. *J Chemother*. 2001;13(Suppl 1):224–33.
- CDC. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470–85.
- Bouza E. Intravascular catheter-related infections: A growing problem, the search for better solutions. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:530.
- Messing B, Peitra-Cohen S, Beliah M, Bernier J. Antibiotic-lock technique: An approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988;12:185–9.
- Johnson DC, Johnson FL, Goldman S. Preliminary results treating persistent central venous catheter infections with the antibiotic lock technique in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:930–1.
- Oppenheim BA. Optimal management of central venous catheter-related infections – What is the evidence?. *J Infect*. 2000;40:26–30.
- Trissel LA, editor. *Handbook on injectable drugs*. 14th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
- Trissel LA. Avoiding common flaws instability and compatibility studies of injectable drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1983;40:1159–60.
- Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1286–8.
- Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, Bernstein K, Wang GQ, Burczynski FJ. Antibiotic-heparin lock: *In vitro* antibiotic stability combined with heparin in central venous catheter. *Pharmacother*. 2000;20:394–9.
- Capdevila JA, Gavalda J, Fortea J, López P, Martín MT, Gomis X, et al. Lack of antimicrobial activity of sodium heparin treating experimental

- catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus* using the antibiotic-lock technique. *Clin Microb Infect*. 2001;7:206–12.
13. Yao JDC, Arkin CF, Karchmer AW. Vancomycin stability in heparin and total parenteral nutrition solutions: Nobel approach to therapy of central venous catheter-related infections. *J Parenter Enteral Nutr*. 1991;16:268–74.
 14. Anthony TU, Rubin LG. Stability of antibiotics used for antibiotic-lock treatment of infections of implantable venous devices (Ports). *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2074–6.
 15. Bastani B, Amin K, Herr A. Prolonged stability of stored vancomycin, gentamicin, and heparin for use in the antibiotic-lock technique. *ASAIO J*. 2005;51:761–3.
 16. Vincentelli J, Braguer D, Guillet P, Delorme J, Carles G, Pérez R, et al. Formulation of a flush solution of heparin, vancomycin, and colistin for implantable access systems in oncology. *J Oncol Pharm Practice*. 1997;3:18–23.
 17. Henrickson KJ, Dunne WM. Modification of central venous catheter flush solution improves *in vitro* antimicrobial activity. *J Infect Dis*. 1992;166:544–6.
 18. Henrickson KJ, Powell KR, Schwartz CL. A dilute solution of vancomycin and heparin retains antibacterial and anticoagulant activities. *J Infect Dis*. 1988;157:600–1.
 19. Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, et al. Antimicrobial activity of a nobel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1674–9.
 20. Droste JC, Jeraj HA, McDonald A, Farrington K. Stability and *in vitro* efficacy of antibiotic-heparin for lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:849–55.
 21. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol*. 1990;8:1591–7.
 22. Boorgu R, Dubrow AJ, Levin NW, My H, Canaud BJ, Lentino JR, et al. Adjunctive antibiotic/anticoagulant lock therapy in the treatment of bacteremia associated with the use of a subcutaneously implanted hemodialysis access device. *ASAIO J*. 2000;46:767–70.
 23. Haimi-Cohen Y, Husain N, Meenan J, Karayalcin G, Lehrer M, Rubin LG. Vancomycin and ceftazidime bioactivities persist for at least 2 weeks in the lumen in ports: Simplifying treatment of port-associated bloodstream infections by using the Antibiotic Lock Technique. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1565–7.
 24. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, Taylor ME, Balkovetz DF, Baker J, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int*. 2002;61:1136–42.
 25. Vercaigne LM, Zelenitsky SA, Findlay I, Bernstein K, Penner SB. An *in vitro* evaluation of the antibiotic/heparin central lock to sterilize central venous haemodialysis catheters. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:693–6.
 26. Rao JS, O'Meara A, Harvey T, Breatnach F. A new approach to the management of Broviac catheter infection. *J Hosp Infect*. 1992;22:109–16.
 27. Soriano A, Bregada E, Marques JM, Ortega M, Bove A, Martínez JA, et al. Decreasing gradient of antibiotic concentration in the lumen of catheters locked with vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:659–61.
 28. Dunleavy M, Sevick S. Why use intravenous filtration?. *Medical Device Technology*. 2001;12:10–5.
 29. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med*. 1985;312:78–82.
 30. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, Whippe PE, Perkinson JC. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *J Parenter Enteral Nutr*. 1996;20:81–7.
 31. McKinnon BT. FDA safety alert: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 1996;11:59–65.
 32. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2):S83–9.
 33. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101:2043–8.
 34. Major PP, Agarwal RP, Kufe DW. Clinical pharmacology of deoxycytosine. *Blood*. 1981;58:91–6.