



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 529**

51 Int. Cl.:

A61L 2/16 (2006.01)

A61L 2/18 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 33/00 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03002292 .5**

86 Fecha de presentación : **03.02.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1442753**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Composición para la prevención de una infección debida a un dispositivo permanente.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

73 Titular/es: **Hans-Dietrich Polaschegg
Malerweg 12
9231 Köstenberg, AT**

72 Inventor/es: **Polaschegg, Hans-Dietrich**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para la prevención de una infección debida a un dispositivo permanente.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a los métodos y composiciones que evitan la formación de un biofilm sobre o cerca de los dispositivos protésicos médicos con el fin de reducir la infección en un paciente debida a los dispositivos permanentes. La invención se refiere además al ciclo vital completo de las aplicaciones médicas de un dispositivo permanente describiendo los medios para reducir o prevenir la infección.

Antecedentes

Los dispositivos médicos protésicos se emplean ampliamente en medicina para tratar condiciones médicas crónicas así como también proporcionar un cuidado médico agudo. Es bien conocido que los dispositivos médicos implantados, a menudo se colonizan con microbios, con lo que los pacientes con dispositivos médicos implantados tienen un riesgo más alto de ser infectados que los pacientes sin dispositivos implantados. Un estudio publicado en 1995 investigaba 38 catéteres *ex vivo* de pacientes que recibían quimioterapia. Todos los catéteres habían resultado recubiertos con un biofilm incluso los implantados durante solamente unos pocos días e incluso en pacientes sin signos de infección tuvieron catéteres colonizados (Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, Costerton J, Sabharwal U, Bodey G, Raad I. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections ("Papel de la colonización del catéter y la infrecuente siembra hematogénea en infecciones relacionadas con el catéter"). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:134-7). Un estudio alemán sobre catéteres impregnados de plata mostró que podían encontrarse bacterias en las puntas de catéteres retirados después de solamente 6 días de utilización. La probabilidad de encontrar puntas de catéteres colonizadas aumentó con el número de días de utilización (Boswald M, Lugauer S, Regenfus A, Braun GG, Martus P, Geis C, Scharf J, Bechert T, Greil J, Guggenbichler JP. Reduced rates of catheter-associated infection by use of a new silver-impregnated central venous catheter ("Reducidas proporciones de infección asociada al catéter, debida a la utilización de un nuevo catéter venoso central impregnado con plata"). Infection 1999; 27:S56-60, versión alemana: Infección 1998;26:S61-6).

Se ha desarrollado en Microbiología una nueva rama de sub-estudios para el estudio del biofilm (Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Biofilms bacterianos: A Common Cause of Persistent Infections ("Una causa habitual de Infecciones Persistentes"). Science 1999; 284:1318-22). La especialidad Biofilm ha adoptado nuevos métodos de técnicas para el contraste de imagen y cuantificación para estudiar esta forma de poblaciones microbianas. Estas nuevas técnicas ayudaban a aclarar los pasos de secuenciación de la formación del biofilm y mostraban como la mayoría de infecciones de los pacientes con dispositivos médicos permanentes pueden ser atribuidos al biofilm adherido al dispositivo. En los últimos años, los científicos han descubierto que los microbios de un biofilm son considerablemente distintos de los microbios en la forma planctónica, los cuales eran los solos microbios estudiados anteriormente.

Muchos pacientes hospitalizados han llegado a infectarse a menudo estando en el hospital por enfermedades sin relación. Las infecciones adquiridas en el hospital reciben el nombre de infecciones nosocomiales y la incidencia de dichas infecciones ha crecido rápidamente en los países del mundo desarrollado. El aumento es debido a varios factores incluyendo la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos y al uso creciente de dispositivos y procedimientos médicos invasivos. Los catéteres representan aproximadamente el 50% de todas las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo resultantes de ~ 400.000 episodios de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres (CRBSI) cada año en USA. Esto aumenta la duración media de permanencia en la unidad de cuidados intensivos (ICU) en 20 días, con un coste medio de aproximadamente 92.000 dólares US por paciente y es la causa de fallecimiento del 15 al 35% de pacientes en la ICU. (Ryder M., The Role of Biofilm in Vascular Catheter Related Infection ("Papel del biofilm en la infección relacionada con el catéter vascular"). New Developments in Vascular Disease ("Nuevos desarrollos en la enfermedad vascular"), publicado por la Compañía de Publicaciones de Médicos y Científicos", vol 2, número 2 (Año 2001)). En Alemania, el número de catéteres relacionados con la infección del torrente sanguíneo, ha sido estimado en ~ 11000 por año dando por resultado ~ 1000-1400 fallecimientos y 40000-60000 días de estancias adicionales de los pacientes en la ICU (Gastmeier P, Weist K, Ruden H. Catheter-associated primary bloodstream infections: epidemiology and preventive methods ("Infecciones del torrente sanguíneo primario asociadas al catéter: métodos epidemiológicos y preventivos"). Infection 1999; 27:S1-6. La versión alemana fue publicada un año antes: Infection 1998; 26: S1-7).

Los dispositivos que tienen la más alta proporción de infección nosocomica incluyen varios catéteres incluyendo las aberturas y los catéteres centrales insertados periféricamente (PICC), empleados para la administración de líquidos al sistema venoso tales como la solución salina, electrolitos, medicaciones, agentes para contraste de la imagen, fármacos de quimioterapia y productos nutritivos parenterales así como también para hemodiálisis y hemofiltración. Otros tipos de dispositivos de catéteres tales como tubos para alimentación entérica, catéteres espinales, desviaciones varias, catéteres urinarios, catéteres de diálisis peritoneal, tubos intratraqueales para respiración asistida así como también catéteres arteriales para diagnóstico por monitorización, comportan también un alto riesgo de formación de biofilm.

Los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (ICU) de un hospital corren particularmente el riesgo de una infección nosocomial. Muchos de estos pacientes llevan implantados varios conductos invasivos tales como catéteres urinarios, catéteres centrales venosos así como tubos endotraqueales para respiración asistida. Estos dispositivos in-

geniosos son soportes de la vida. Los pacientes están en la ICU a menudo durante 3 semanas o más y están unidos a varios dispositivos invasivos que son el soporte de la vida. Los 3 dispositivos empleados más corrientemente en la UCI son los catéteres venosos, catéteres urinarios y tubos endo-traqueales, los cuales están insertados en aproximadamente el 60% de pacientes de la ICO. Varios estudios han informado que estos dispositivos causan una mayor morbilidad, mortalidad y un periodo de estancia en el hospital más largo que todas las otras causas combinadas. Los costes atribuibles a las infecciones nosocomiales relacionadas con un dispositivo, oscilan en US aproximadamente de 4000 a 12000 millones de dólares US por año.

Otros dispositivos que se usan crónicamente fuera del hospital implican también un riesgo aumentado de infección. Una lista parcial de estos dispositivos incluye los marcapasos y sondas del marcapasos, válvulas del corazón, dispositivos ortopédicos tales como caderas artificiales, desfibriladores automáticos implantables, dispositivos de ayuda para corazones artificiales, bombas de infusión implantables, dispositivos de drenaje e implantes dentales.

Los microorganismos o microbios (incluyendo las bacterias) son la forma de vida más abundante sobre la tierra. Estos microbios pueden encontrarse en la piel, en el aire y sobre casi todas las superficies. Se encuentran en los alimentos, el agua y en la boca y otros orificios corporales. Sin embargo, los microbios no están normalmente dentro de los tejidos o células del cuerpo debido a que el cuerpo sano tiene la piel como una barrera para el mundo exterior y un elaborado eficiente sistema inmunológico de defensa. Este sistema inmunológico es sensible a la presencia de microbios, los localiza, los engulle y los aniquila y finalmente produce productos de desecho. Los seres vivos tales como los mamíferos, pájaros, peces, etc., han desarrollado un complejo sistema de defensa para protegerse a sí mismos contra los microbios. Los microbios que consiguen entrar en un tejido del cuerpo o en el torrente sanguíneo, y se desarrollan, son la causa de una enfermedad infecciosa y una muerte potencial. Cuando se han colocado dispositivos médicos y residen en el paciente, el mecanismo de defensa del anfitrión puede deteriorarse o ser soslayado.

William Costerton y colegas del Instituto de Ingeniería del Biofilm (Bozeman, MT, USA) y otros, han publicado estudios, los cuales explican el crecimiento y funcionamiento del biofilm en muchos ambientes incluyendo el campo médico. El biofilm es omnipresente por naturaleza y a menudo coexiste con mamíferos anfitriones si el anfitrión crea un mecanismo de bloqueo para la entrada de bacterias dentro del espacio interior del cuerpo. Los dispositivos médicos permanentes proporcionan a menudo un cavidad protegida dentro del anfitrión para crear un espacio no bloqueado en donde los microbios pueden mantener una viabilidad. Por ejemplo, inmediatamente después del implante de un dispositivo subcutáneo, empieza a formarse una piel de colágeno que envuelve el dispositivo. Esta piel, llamada "bolsa" se convierte en una barrera entre el dispositivo y el tejido vascularizado. Esta barrera bloquea las proteínas del sistema inmunológico y las células de la sangre, y no deja alcanzar los microbios diana para erradicarlos. Los microbios pueden por lo tanto proliferar sin resistencia. En consecuencia, pequeñas cantidades de microbios que estaban en el dispositivo en el momento del implante, pueden desarrollarse y formar rápidamente la masa del biofilm. También, incluso si las células del sistema inmunológico alcanzan el dispositivo, la superficie artificial del dispositivo inhibe el sistema inmunológico del cuerpo, de atacar y erradicar los microbios adheridos. Una vez el biofilm está establecido, los microbios cambian de manera profunda. Lo más significativo es que se vuelven más resistentes a los efectos bactericidas de los antibióticos comparados con las bacterias en forma planctónica. Además, muchas formas de vida microbiana producen una matriz de gel (llamada mucílago) cuando se transforman en biofilms. La matriz de mucílago que envuelve los microbios es una barrera adicional que los antibióticos deben penetrar para alcanzar los microbios y exterminarlos.

El biofilm puede desarrollarse formando grandes masas. El tamaño de la masa de biofilm está limitada por la capacidad de la ruta de difusión para transportar los nutrientes y eliminar los productos de desecho de los microbios dentro de la estructura de la masa. Cuando la ruta está llena de material, la masa deja de crecer. Los dispositivos implantados se colonizan con microbios del biofilm en la corriente sanguínea o dentro de un tejido sano y ocasionan una infección. Debido al cambio transformador de los microbios dentro del biofilm, la infección es muy difícil de tratar con el dispositivo implantado en un paciente. En muchas situaciones clínicas los médicos deciden que la erradicación de la infección es imposible sin eliminar el dispositivo. Esto puede ser un dilema para el paciente en cuanto los dispositivos implantados ayudan al mantenimiento de la vida. El riesgo de no erradicar efectivamente la infección debe ponderarse contra la pérdida de la función proporcionada por el dispositivo. Esta es una situación habitual en el tratamiento de la hemodiálisis en donde la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter es una elevada causa de muerte y la infección relacionada con el catéter es insoluble para ser tratada mediante métodos convencionales. Por estas razones, muchos médicos eligen eliminar los catéteres infectados. Por supuesto, el paciente requiere todavía hemodiálisis lo cual supone algún tipo de acceso a la sangre. Así, se administra habitualmente al paciente una tanda de antibióticos sistémicos, se elimina el catéter infectado, se coloca un nuevo catéter en un lugar nuevo y el paciente se monitoriza a fondo para determinar la efectividad del tratamiento de la infección. Sin embargo, ésta no es una buena práctica a largo plazo debido a que los vasos sanguíneos resultan a menudo dañados durante la inserción del catéter y los pacientes tienen solamente pocos lugares para implantar el catéter.

Algunos pacientes no experimentan una franca incidencia de infección incluso cuando el dispositivo está contaminado con bacterias. Los pacientes con un buen sistema inmunológico pueden resistir a menudo el ataque bacteriano durante un considerable periodo de tiempo. Sin embargo, estudios recientes muestran que el paciente bajo una exposición crónica a las bacterias presentan a menudo un estado inflamatorio creciente cuando se mide mediante el ensayo de Proteína Reactiva C (CRP) en su sangre junto con otros marcadores. Esta condición va unida a un aumento de las complicaciones cardíacas y a la mortalidad. Otras varias enfermedades están unidas también al ataque bacteriano crónico.

Otro problema resulta a consecuencia de esta infección. El biofilm es difícil de erradicar, y requiere un tratamiento antibiótico a largo plazo durante varias semanas. Una exposición persistente a largo plazo de los microbios a los antibióticos, impone una presión ambiental sobre los microbios los cuales evolucionan a una forma más fuertemente resistente con el fin de sobrevivir y reproducirse. La aparición de una resistencia bacteriana se ha extendido ampliamente y amenaza los niveles de salud logrados por el empleo de los antibióticos en los años 1950. Como resultado, muchos países del mundo han iniciado programas para reducir el empleo de antibióticos en animales y humanos.

Los dispositivos se colonizan debido a que los microbios del mundo exterior atraviesan las barreras microbianas del paciente. La piel es la mayor barrera entre el tejido, las células y los fluidos corporales. Las aberturas del cuerpo tales como la boca, la nariz y otros orificios del cuerpo incorporan varios medios de inhibición el crecimiento y paso de microbios dentro del espacio interior del cuerpo. La colocación quirúrgica de un dispositivo en el cuerpo ofrece una mayor oportunidad de penetración para los microbios de alcanzar el interior. Incluso con los más rigurosos controles asépticos, es virtualmente imposible evitar que pequeñas cantidades de bacterias penetren dentro del cuerpo sobre las superficies externas de los dispositivos. Si las bacterias pueden evadir el sistema inmune del anfitrión durante unas pocas horas y sobrevivir, crecerán formando un biofilm.

Los catéteres y otros dispositivos transcutáneos (es decir, dispositivos que atraviesan la barrera de la piel) aportan medios adicionales para la entrada de microbios. La interfaz entre la superficie externa de los catéteres y el tejido del anfitrión proporciona un diminuto espacio que permite que los microbios migren desde fuera al interior del cuerpo. Adicionalmente, el proceso quirúrgico ayuda por sí mismo al riesgo. Ciertas técnicas de colocación tienden a arrastrar o empujar las bacterias al espacio interior del paciente. Por ejemplo, al empujar los catéteres dentro de un vaso sanguíneo empleando un método quirúrgico no agresivo, permite que el catéter frote a través de la piel del paciente antes de entrar en el tejido y el vaso sanguíneo e introduzca microbios desde la propia piel del paciente. Es virtualmente imposible eliminar todas las bacterias de la piel de pacientes vivos.

Otro ejemplo es la inserción de un catéter urinario dentro de la vejiga urinaria. Puede pasar a través del pene (o de la vagina), al interior de la uretra, la cual es conocida por albergar altos niveles de microbios. De manera similar, durante la inserción de tubos de ventilación asistida, el dispositivo tiene un considerable contacto con la boca y la tráquea, las cuales están altamente colonizadas con microbios.

El implante subcutáneo de dispositivos como los marcapasos, bombas y aberturas implantables, crea un santuario para que las bacterias prosperen en la bolsa subcutánea que envuelve el dispositivo. La bolsa aísla el dispositivo del tejido anfitrión y el suministro de sangre para proteger al anfitrión de los materiales extraños, pero protege también a los microbios que pueden haber sido depositados sobre el dispositivo proporcionándoles un seguro refugio del sistema inmunológico del cuerpo.

Un problema habitual pero serio, con los catéteres colocados en la corriente sanguínea, es que estos dispositivos se emplean a menudo para la retirada de sangre o la administración de productos sanguíneos. La sangre debe fluir para mantener su fluidez. En un remanso de sangre estancada, una cascada de pasos cambia la sangre desde una forma fluida a una forma sólida (p. ej., un coágulo). Así, ocurre a menudo, que cualquier resto de sangre que se deja en el catéter durante un tiempo en el que no hay intercambio de fluidos, coagulará. Este trombo puede obturar el catéter o por lo menos llenar una parte del diámetro interior con fragmentos con lo que aumenta la resistencia al paso de fluidos. Se ha establecido que los fragmentos de coágulos son los lugares preferidos para alojar microbios.

La práctica estándar del catéter es la de instalar un "bloqueo" del catéter después de que la sangre fluya a través del catéter. El procedimiento de bloqueo consta de varios pasos secuenciales. Habitualmente, se hace pasar por el interior del catéter una pequeña cantidad de solución salina (es decir, normalmente 2 a 4 veces el volumen del volumen interno del catéter), para eliminar cualquier resto de sangre que ocupe el espacio interno del catéter. A continuación se hace pasar por el catéter una precisa cantidad de líquido anticoagulante tal como la heparina o citrato de sodio de baja concentración (a saber, del 1 al 4%), la cual es casi igual al volumen interno del catéter. A continuación el catéter se cierra con una pinza y la caperuza de sellado del extremo más próximo se coloca herméticamente en su lugar como un sellado por exceso. El fluido sellado en el catéter recibe el nombre de bloque.

Este procedimiento de bloqueo del catéter es efectivo para la reducción de la coagulación comparado con el caso de que no se emplee ningún anticoagulante en muchas aplicaciones. Sin embargo, incluso con este bloqueo anticoagulante son todavía corrientes las complicaciones en el catéter por obturación y por el aumento de la resistencia a la fluidez. El empleo de estos cierres anticoagulantes no evita la formación de biofilm dentro del catéter y no evita la infección en el anfitrión de la corriente sanguínea asociada al catéter.

Durante los últimos 15 años se han hecho varias tentativas para prevenir y/o tratar infecciones en pacientes relacionadas con el empleo de dispositivos médicos permanentes. Se han efectuado estudios en los catéteres sanguíneos centrales y han surgido patentes que describen el empleo de soluciones bloqueadoras que incluyen, a) empleo de agentes antibióticos, b) antibióticos mezclados con anticoagulantes, c) antimicrobianos mezclados con anticoagulantes, d) citrato de alta concentración que actúa tanto como agente anticoagulante como de agente bactericida, y e) ingredientes que comprenden la taurolidina, ácido cítrico y citrato de sodio, f) bloqueadores antimicrobianos y anticoagulantes con aditivos de densidad y viscosidad, y g) alcohol mezclado con anticoagulantes. Aunque estos bloqueadores tienen algún mérito, no solucionan los problemas gemelos que infectan la mayoría de catéteres que son las muy altas complicaciones que resultan de la coagulación e infección. Además, algunas complicaciones son causadas por los bloqueadores.

Está ahora claro que el empleo de antibióticos como profilaxis conduce a consecuencias críticas perjudiciales. La mayoría de expertos en el control de infecciones y agencias reguladoras son conscientes que la difusión del uso crónico de antibióticos precipitará la pérdida de antibióticos salvadores de vidas. En 2002 se han descubierto en USA, cepas de *Staph. aureus* en dos pacientes sin relación alguna entre sí, los cuales han sido totalmente resistentes a la vancomicina. Esto ha tenido un efecto aterrador sobre los médicos del sistema sanitario, puesto que la vancomicina se había convertido en el fármaco de resorte final cuando los fármacos empleados hasta entonces perdían su efectividad frente a los patógenos corrientes. Como las bacterias resistentes además, aumentan, los fármacos pueden no ser capaces de erradicar las bacterias que ocasionan enfermedades fatales. Por estas razones, los expertos advierten que el empleo de antibióticos debería hacerse solamente para el tratamiento de enfermedades que amenacen la vida, más que extender su aplicación como medida preventiva.

Aunque algunas composiciones bloqueadoras empleadas han mejorado de calidad, ninguna ha eliminado ni la coagulación ni la formación de biofilm dentro de los catéteres. Un factor importante que explica este resultado es el de que habitualmente no se logra una solución bloqueadora de acción total ni ésta permanece retenida dentro del volumen interno del catéter durante el intervalo de tiempo entre los empleos. En una acción involuntaria, un volumen importante de solución bloqueadora escapa del catéter. Esta acción ocasiona que penetre sangre en el catéter lo cual da como resultado que la concentración de bloqueante caiga por debajo del nivel mínimo necesario para prevenir la coagulación de dicha sangre. También, la concentración más baja de bloqueador hace fallar el bloqueo de la unión de las bacterias que han entrado en el catéter durante su empleo y la formación de biofilm. Experimentos muestran que la concentración de la solución de bloqueo inyectada dentro del catéter en el momento de la instilación se vuelve muy diluida en la porción distal del catéter. Este resultado está ocasionado principalmente por 3 diferentes factores como se define a continuación:

Durante la instilación de la solución de bloqueo en un catéter, típicamente con una jeringa, la solución de bloqueo fluye de acuerdo con los principios de normalidad en ingeniería de fluidos. Los fluidos normales fluyen en un régimen de “flujo laminar” o bien en un régimen de “flujo turbulento”. En un bloqueador instilado con una jeringa manual empleando líquidos de bloqueo típicos, el fluido se comporta típicamente en el régimen de flujo laminar. En el flujo laminar, las corrientes fluidas (o partículas) del tubo, fluyen en líneas paralelas en la dirección del eje central (es decir, las líneas de flujo no se mezclan) y la velocidad de flujo es máxima en el centro del tubo, y próxima a cero (es decir, flujo estancado) en la pared del tubo. En los puntos entre el centro y la pared, la velocidad del flujo está entre cero y la velocidad máxima siguiendo una fórmula de ingeniería bien conocida, la cual es una curva parabólica (Nichols WW, O'Rourke MF. The nature of flow of a fluid (“Naturaleza del flujo de un fluido”). Nichols WW, O'Rourke MF, editores. McDonald's Blood Flow in Arteries (“Flujo sanguíneo de McDonald en las arterias”). Edward Arnold, A division of Hodder & Stoughton (“Una división de H. & S.”), 1990: 12-53). Esto significa que la solución de bloqueo dejará la porción central del interior del catéter bastante antes de que el fluido cercano a las paredes haya alcanzado el final del tubo. El inventor ha medido este efecto en un catéter típico de hemodiálisis y solución salina, y ha encontrado que el fluido de bloqueo saldrá por la punta distal incluso cuando solamente aproximadamente la mitad del fluido necesario para llenar el interior haya sido inyectado dentro del catéter (Polaschegg HD, Shaw Ch. Catheter locking solutions: safety and efficacy of composition and methods (“Soluciones de bloqueo del catéter: seguridad y eficacia de la composición y métodos”). ASAIO J 2002;48:178). La consecuencia es que una cantidad importante del fluido de bloqueo (~15%) se vierte dentro del paciente cuando la cantidad instilada es igual al volumen del interior del catéter, lo cual constituye la técnica convencional de instilación de bloqueadores. También, la concentración punta media resultante a través del área total del interior es considerablemente inferior a la concentración instilada. Para lograr una concentración de solución de bloqueo igual a la concentración instilada, se necesita instilar un volumen de solución de bloqueo significativamente mayor (~20%) que el volumen interior del catéter actual. Esto daría como resultado, por supuesto, un considerable derrame al interior del paciente. Todavía más, con varias cantidades de fluido instiladas, la concentración de la solución de bloqueo en la superficie de la pared interior tiene una considerable menor concentración que la concentración en el centro del tubo aunque es más importante lograr los efectos de anticoagulación y biocida en la pared del interior que en el centro. La finalidad del bloqueo es evitar la adherencia de coágulos o microbios en la superficie del interior.

Las diferencias de densidad entre un bloqueador del catéter y la sangre del anfitrión causarán que tenga lugar un flujo entre el catéter y el torrente sanguíneo. Por ejemplo, en un catéter vertical lleno con solución de bloqueo y sumergido en sangre y con el extremo próximo sellado herméticamente y la punta distal abierta y con una densidad del bloqueador del interior ligeramente más alta que la sangre, el fluido de bloqueo saldrá del interior y la sangre del torrente sanguíneo entrará en el interior para compensar el fluido que sale del catéter (Polaschegg HD, Sodemann K, Estabrook B. Investigation of the effect of catheter side holes on flow properties and outwash of the locking solution (“Investigación del efecto de los orificios laterales del catéter sobre las propiedades del flujo y lavado de la solución de bloqueo”). Procedimientos del 2º Simposio de angioaccesos para la hemodiálisis. Vascular Access Society (“Sociedad de accesos vasculares”), Maastricht, 1999: 195). *In vivo*, con el paciente cambiando de orientación durante el curso del día (es decir, de pie y durmiendo, etc.) afloran nuevas condiciones y la distribución del flujo se reinicia con las nuevas condiciones. El desplazamiento del fluido hacia dentro y hacia fuera cesa, cuando en el catéter se alcanza el equilibrio de densidades en la mezcla de sangre y de bloqueador.

El tipo de geometría es diferente entre los varios catéteres existentes en el comercio. Muchos catéteres, especialmente catéteres de diálisis incorporan orificios laterales dirigidos radialmente cerca del extremo distal y otros catéteres no tienen orificios laterales. Se ha observado que los orificios laterales aceleran la mezcla de la sangre y la solución de bloqueo que tiene lugar en el extremo distal y se cree que los orificios laterales pueden ayudar al anclaje de los trombos

en el catéter mediante un interbloqueo mecánico que hace más difícil desplazarse y lograr buenas velocidades de flujo. Sin embargo, en todos los catéteres tiene lugar una considerable mezcla en la punta debido al fluir del flujo dinámico en los vasos sanguíneos. Los catéteres sanguíneos centrales tienen sus puntas cerca del corazón pulsante, lo cual tiene una influencia sobre las fuerzas dinámicas del fluido y el funcionamiento del catéter. Las fuerzas que conducen al intercambio sangre/bloqueador son especialmente severas cuando la punta del catéter reside en el atrio derecho del corazón. El atrio derecho es la cámara de acumulación del corazón. Está en constante movimiento y recoge el flujo de 2 direcciones opuestas (es decir, sangre procedente de la parte más baja del cuerpo y sangre procedente de la parte más alta). Cada ciclo de bombeo del corazón (a saber, aproximadamente 1 latido por segundo en reposo), ocasiona un movimiento abrupto de la aurícula cuando la aurícula derecha se llena y se comprime. La sangre se precipita desde la aurícula para llenar el ventrículo derecho en cada latido produciendo un pulso de presión de aproximadamente -5 a +5 mm de agua en la aurícula derecha durante el ciclo cardíaco. Las oscilaciones del movimiento y los pulsos de presión causan una perturbación adicional en las condiciones del fluido dentro y alrededor del catéter produciendo que el flujo entre y salga por los pasos de la punta del catéter.

La dilución reduce los agentes activos que proporcionan acción antimicrobiana y anticoagulación al bloqueador. No hay duda que estos fenómenos de dilución tienen lugar. En muchas clínicas de diálisis en Europa y Norteamérica, una concentración de heparina de 5.000 unidades por ml se coloca en el catéter. Este es aproximadamente 1000 veces más alto que el nivel requerido para prevenir la coagulación de la sangre y considerablemente mayor que el requerido para la anticoagulación del paciente. Incluso a este alto nivel, la mayor parte de los catéteres muestran todavía un mayor desarrollo del coágulo en la punta, lo cual puede observarse cuando la solución de bloqueo se elimina del catéter durante la preparación para un nuevo tratamiento de hemodiálisis (es decir, típicamente tiene lugar cada 2-3 días). Para descubrir si el poderoso anticoagulante heparina se derramaba desde los catéteres, se efectuó el ensayo del tiempo de coagulación en pacientes de hemodiálisis típica inmediatamente después de la instalación de la instilación del bloqueo. Los médicos se sorprendieron al descubrir que el vertido del bloqueo tiene lugar en cantidades significativas, lo cual ocasiona que los tiempos de coagulación sistémicos del paciente se vuelvan elevados. Parece que la mayor parte de pacientes de hemodiálisis son inadvertidamente anticoagulados durante varias horas después de una instilación de bloqueo cuando se bloquea con heparina (Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, Lagarde C, Rince M, Leroux-Robert C. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis ("Riesgo de hemorragia relacionada con el bloqueo con heparina, cuando se emplea un catéter venoso permanente en hemodiálisis"). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2072-4 y Moritz, M., Vats, A., y Ellis, D. Systemic Anticoagulation and Bleeding in Children with Hemodialysis Catheters ("Anticoagulación y hemorragia sistémica en niños con catéteres de hemodiálisis"). *Pediatr. Nephrol* (2003) 18:68-70).

La inyección sistémica de solución de bloqueo tuvo trágicas consecuencias para por lo menos un paciente. Los catéteres de hemodiálisis se colocan intencionadamente de manera que sus puntas se encuentran directamente en la aurícula derecha del corazón. Este paciente fue instilado con solución de bloqueo de citrato de alta concentración (a saber, ~ 35%) lo cual produjo un paro cardíaco. La solución de bloqueo se describe en la solicitud PCT de patente WO 00/10385 publicada el 3 de Marzo de 2000. El producto se comercializó en USA sin la aprobación de la US Food and Drug Administration (FDA) y el fallecimiento tuvo lugar poco después. La FDA publicó un aviso de alerta de seguridad del empleo del citrato a alta concentración como un bloqueador de los conductos sanguíneos centrales y el fabricante retiró el producto, el cual no volvió al mercado. La FDA limitó la concentración del citrato para cualquier procedimiento de infusión de citrato, al 4%. El citrato es un poderoso quelante de los iones calcio. La presencia de iones calcio es necesaria para la contracción del músculo y está implicada en la cascada de señales eléctricas del marcapasos en la sincronización de la contracción del músculo cardíaco. Se sospecha que el citrato se derramó fuera del catéter al interior del músculo cardíaco. Los iones de calcio quelados por el citrato en el corazón causaron la disfunción del corazón y la muerte.

El accidente ilustra la importancia de un criterio de seguridad incorporado en el European Medical Device Directive ("Directiva europea para dispositivos médicos"). La Directiva requiere que se realice el análisis del riesgo para demostrar que la vida de los pacientes no corre el peligro de que ocurra un fallo previsible o un error del usuario. Por ejemplo, un fallo simple sería el de una enfermera que inadvertidamente da una segunda dosis de solución de bloqueo.

Un bloqueador antimicrobiano (PCT solicitud de patente WO 00/01391) que comprende taurolidina como agente antimicrobiano, citrato como anticoagulante y ácido cítrico como agente estabilizante, se evaluó en pacientes de hemodiálisis con aberturas y catéteres, en un estudio clínico europeo. Se informó de excelentes resultados en la reducción de la infección relacionada con el catéter, próximos al cero (Sodemann, K., Polaschegg, H., Feldmer, B., Two Years Experience with Dialock and CLS (A new Antimicrobial Lock Solution) ("Dos años de experiencia con Dialock y CLS (Una nueva solución de bloqueo antimicrobiana)"), *Blood Purif.*, 2001; 19:251-254). En un estudio controlado subsiguiente empleando la solución de bloqueo, el cual se mide tanto la infección como la trombosis, los resultados mostraron de nuevo la reducción substancial de la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter, comparada con el bloqueo convencional de heparina. Sin embargo, se observaron 3 veces más pacientes con complicaciones del flujo con el bloqueo de taurolidina que con un bloqueo convencional de heparina (Allon M. Catheter Lock Solution (CLS) for Prophylaxis of Dialysis Catheter-Related Bacteremia (CRB): A Pilot Study ("Solución de bloqueo del catéter (CLS) para la profilaxis de la bacteremia relacionada con el catéter de diálisis (CRB): Un estudio piloto"). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13:34A).

La taurolidina es una molécula que tiene varias propiedades, que la hacen especialmente adecuada para ser un excelente agente antimicrobiano que actúa en el, o alrededor del, ambiente local de dispositivos médicos *in vivo* (Polas-

chegg HD. Taurolidine, a new antimicrobial catheter lock solution. ("Taurolidina, una nueva solución antimicrobiana de bloqueo del catéter"). Dialysis Times 200;7:1,8). Estas propiedades son:

Tiene un largo historial de empleo seguro en varios países europeos. Posee un alto margen de seguridad tanto si se ingiere como si se inyecta. Está aprobada para el empleo como lavado peritoneal para el tratamiento de la peritonitis y como un fármaco para el tratamiento de la osteomielitis.

Es efectiva en un amplio espectro de bacterias mortales y es también efectiva en la aniquilación de ciertos hongos asociados con infecciones de dispositivos médicos.

No se ha informado de ninguna evidencia publicada mostrando la aparición de una resistencia bacteriana. Grandes sobredosis dentro de la circulación sistémica no producen una respuesta farmacológica. Tamaño molecular relativamente pequeño para altas velocidades de difusión a través del gel mucilaginoso que encierran los microbios del biofilm.

Inactiva las endotoxinas liberadas por las bacterias muertas (es decir, presentes en las bacterias muertas).

La taurolidina tiene otras propiedades que quitan importancia a su capacidad como agente antimicrobiano local. Estas son:

El valor de la concentración mínima inhibitoria (MIC) de taurolidina necesario para aniquilar bacterias y hongos es mucho mayor que el de los antibióticos empleados en medicina. La concentración de saturación de la taurolidina en agua (es decir, sin que tenga lugar la precipitación) no es mucho más alta que las MIC.

La taurolidina necesita estar en contacto con los microbios desde varios minutos hasta varias horas para lograr altos ratios de aniquilación si se compara con los desinfectantes que matan microbios en unos segundos hasta unos pocos minutos. El agua es el disolvente preferido para la taurolidina y/o el taurultam.

Pueden adquirirse comercialmente catéteres que tienen aplicados recubrimientos para protegerlos contra la infección microbiana. La mayor parte de los recubrimientos contienen antibióticos lo cual no es una buena elección debido a que contribuye a la continua aparición de resistencia bacteriana. Además, los recubrimientos ofrecen una protección antimicrobiana solamente por un período de tiempo muy corto cuando se emplean típicamente en 10 (5-20) días. Esto es insuficiente para catéteres crónicos como por ejemplo, los que se emplean en diálisis, TPN y catéteres urinarios para el cuidado de pacientes crónicos.

Existe por lo tanto la necesidad de métodos y composiciones para la prevención de trombos y la formación de biofilm en los sistemas de suministro de fluidos y otros dispositivos médicos permanentes. La necesidad aumenta más críticamente cuantos más dispositivos invasivos y procedimientos médicos se emplean y se acelera la aparición de bacterias resistentes.

En la literatura de patentes se han descrito varias formulaciones de geles que contienen sustancias antimicrobianas. Ninguna de estas patentes sin embargo, menciona la tixotropía o el empleo de geles como solución de bloqueo de un catéter o un gel que pueda inyectarse dentro del torrente sanguíneo.

La patente EP 1103251 (Goldschmidt AG) describe una formulación de un gel que contiene taurolidina como sustancia antimicrobiana para el tratamiento del acné.

La patente WO 9403174 (Geistlich) describe formulaciones que contienen taurolidina como sustancia antimicrobiana para el tratamiento de infecciones dentoalveolares. Las formulaciones incluyen emulsiones, geles, soluciones de lavado con o sin agentes espesantes. La finalidad de emplear dichos agentes es la liberación retardada de la sustancia antimicrobiana.

La patente US 4.905.700 (Wokalek) describe la composición y aplicación de hojas de hidrogel para el acoplamiento de transductores de ultrasonidos a la piel. Esta hoja puede contener una sustancia antimicrobiana (taurolidina) para el mantenimiento de la esterilidad.

La patente US 4.587.284 (Lueissi) describe la preparación de hidrogeles capaces de absorber agua o soluciones acuosas. Estas soluciones pueden contener taurolidina para el mantenimiento de la esterilidad del producto final. Los hidrogeles se forman en el interior de bloques o similares.

La patente US 6.451.003 (Prosl) describe métodos para la solución de infecciones en la bolsa que rodea los dispositivos implantables. Entre los materiales y métodos descritos están los geles solubles en los líquidos corporales. El gel se emplea para la lenta liberación de una sustancia antimicrobiana. Esta patente describe también el empleo de catéteres pero solamente como parte del dispositivo implantado, la aplicación del gel está limitada al exterior del dispositivo implantado.

Otras patentes describen formulaciones que contienen taurolidina para emplear como bloqueadores líquidos del catéter.

La patente EP 1040841 (Pfarrmann) describe una formulación líquida que contiene taurolidina que se emplea como solución de bloqueo del catéter (“solución de sellado”) entre tratamientos, con la finalidad de prevenir infecciones y trombosis causadas por la adherencia de componentes de la sangre sobre la superficie interior del catéter.

La patente US 6.166.007 (Sodemann) describe formulaciones que contienen taurolidina las cuales se emplean como soluciones de bloqueo del catéter. La discusión de la técnica anterior menciona el empleo de geles pero solamente en unión con aplicaciones no relacionadas con el contacto directo con la circulación de la sangre.

La patente WO 9828027 (Lehner) describe una solución de bloqueo del catéter que contiene taurolidina.

La patente US 20020010438 (Finch) describe una solución de bloqueo del catéter que contiene una mezcla de un alcohol inferior con otras sustancias antimicrobianas.

Resumen de la invención

El inventor ha descubierto que pueden emplearse varios elementos nuevos con particular ventaja, en combinación con la taurolidina y/o taurultam para prevenir la coagulación y la formación de biofilm, o bien estos elementos pueden combinarse con otros agentes antimicrobianos. De acuerdo con la presente invención, se emplea una composición para prevenir la unión y subsiguiente crecimiento de biofilm sobre las superficies con la prevención de formación de coágulos en los pasos de dispositivos médicos permanentes. Estos elementos por separado y particularmente en combinación, constituyen un material de bloqueo del catéter más funcionalmente ideal, el cual soluciona la necesidad no satisfecha de una mejor solución del bloqueo del catéter.

De acuerdo con las reivindicaciones 1 y 8 a 10, se emplea en la presente invención un gel con propiedades tixotrópicas para mantener el bloqueo dentro del catéter y que no se derrame durante el intervalo de tiempo entre diferentes empleos. Esto se logra preparando una matriz de hidrogel como vehículo de suministro del fármaco que contiene un agente antimicrobiano biocompatible solo o con otros agentes activos, que pueden ser útiles para finalidades particulares. La matriz de hidrogel es biocompatible y biodegradable en la corriente sanguínea. La matriz puede ser un hidrogel (p. ej., pectina, gelatina, etc.), una proteína (p. ej., colágeno, hemoglobina, etc.) una sustancia coloidal (p. ej., albúmina de suero, etc.) una emulsión u otro adyuvante. De preferencia, la matriz tendrá integridad estructural y será tixotrópica mientras se instila en un catéter durante su función bloqueante, que puede ser durante varios días o unas pocas semanas. La tixotropía es una propiedad que presentan determinados geles. Es una propiedad caracterizada por una sustancia sólida o semisólida, que cuando se sacude, se agita o se somete a altas fuerzas de cizallamiento, se convierte en líquido y puede fluir y a continuación vuelve al estado semisólido cuando se interrumpen las fuerzas y/el movimiento. Alternativamente, el gel podría tener propiedades similares a las de la dispersión coloidal similar a la salsa llamada “Ketchup” (a saber, salsa de tomate), la cual resiste el movimiento, o fluye hasta que se imparte una alta fuerza de cizallamiento al fluido y a continuación fluye fácilmente. Se ha observado que determinadas sustancias hidrogel tixotrópicas pueden ser fácilmente inyectadas dentro de un catéter y el gel no tiene la velocidad variable que presenta el perfil de velocidad parabólica de un líquido que fluye en régimen laminar. En su lugar el gel semisólido se mueve en el interior del tubo y viaja a través del mismo como una masa cohesiva de material en forma de barras. El resultado es que se puede llenar completamente el catéter con este gel y obtener una concentración uniforme, sin dilución cerca de la punta, sin el sobrellenado y sin el correspondiente vertido del bloqueante dentro del paciente.

El gel queda retenido en el catéter incluso cuando la punta del catéter está aleteando (es decir de forma similar a una bandera moviéndose rápidamente con el viento) en la aurícula derecha, o está sometido a diferencias de densidad, o está sometido a pulsos moderados de variación de presión. Sin embargo, el gel puede retirarse fácilmente del catéter con una jeringa. Se ha observado que una vez se ha logrado el nivel de fuerza del umbral, la sustancia bloqueante fluye libremente. La tendencia a verterse fuera y mezclarse con la sangre se reduce en gran manera durante los experimentos. Esta sustancia logra cerca de un 100% de la concentración de bloqueo en la punta y evita el intermezclado mecánico de la sangre en el catéter. En la práctica, el bloqueante retenido no permite que la sangre entre en el catéter. En consecuencia, con ausencia de sangre, no se formará ningún coágulo o trombo dentro del catéter. Otros ingredientes pueden añadirse a la matriz del gel para proporcionar además un beneficio funcional. El antimicrobiano preferido es la taurolidina, la cual puede añadirse a la matriz como un polvo de micropartículas, o encapsulado en liposomas, microesferas o nanoesferas. Debe apreciarse que con el empleo de un material de bloqueo como gel tixotrópico, muchos agentes activos diferentes y fármacos incluyendo esterilizantes, agentes lisantes (como la uroquinasa), contrastes para imagen, modificadores de la superficie del catéter, antibióticos y productos químicos antimicrobianos, pueden formularse o mezclarse con el bloqueante para proporcionar características funcionales adicionales e incluso fármacos que pueden ser suministrados desde el bloqueante del catéter, a través de un modo de difusión a través de la pared lateral del catéter. Mezclando el gel con un polvo se obtiene una solución saturada de la sustancia contenida en el polvo en la fase agua del gel, con la sustancia restante no disuelta actuando como reserva. Cuando la sustancia disuelta deja el gel por difusión, se disuelve una cantidad adicional de sustancia a partir del espacio del depósito de reserva que no se había disuelto. Esto es especialmente útil durante una aplicación a largo plazo cuando el gel está llenando las cavidades corporales, p. ej., bolsas de dispositivos implantables.

El hidrogel es una red tridimensional con una gran cantidad de agua que da al mismo una buena biocompatibilidad con una consistencia del material similar a la de un líquido blando, con altas propiedades difusoras para gases, productos químicos y proteínas. La mayor parte de las investigaciones sobre hidrogeles desde el principio (Wichlere O., Lin D., Nature 1960; 185:117-8) han sido acopladas hacia aplicaciones biomédicas.

Se han desarrollado una amplia variedad de aplicaciones biomédicas, incluyendo lentes blandas de contacto, implantes de córnea, antibióticos oftálmicos para ojos secos, depósitos para suministro de fármacos, prótesis artificiales de mama, andamiajes para ingeniería de tejidos, revestimiento para catéteres urinarios, geles vaginales, dispositivos para curar heridas, formas antibióticas inyectables para el tratamiento de la enfermedad periodontal e hidratantes de la piel, por citar solamente unos pocos.

Materiales que comprenden hidrogeles incluyen los polímeros naturales incluyendo la albúmina de suero, colágeno, o alginatos, así como también polímeros sintéticos tales como el alcohol polivinílico, poli (óxido de etileno) o poli (hidroxietileno) y polielectrolitos, tales como poli (ácido acrílico), poli(estireno sulfonato), y carboximetil-celulosa (CMC). La albúmina de suero tiene propiedades antimicrobianas, como la de potenciar una mezcla de bloqueantes antimicrobianos. Es un material descubierto en la sangre y es un útil regulador de la viscosidad.

La deseada composición del bloqueante del catéter de hidrogel es un material de soporte que proporciona la necesaria integridad de cohesividad de la masa (es decir, características tixotrópicas) para retener el bloqueante dentro del catéter entre varios empleos del catéter. Es importante que si ocurriera un fallo en el cual el gel se inyectara accidentalmente en la corriente sanguínea, el gel en masa se disolverá y no bloqueará el flujo en los pequeños vasos de la corriente sanguínea. La biodegradación del hidrogel es también importante en otras aplicaciones inadecuadas en donde los materiales del gel están solamente indicados para períodos cortos de tiempo tal como la liberación controlada del fármaco a partir de un depósito. Por ejemplo, es sabido que los hidrogeles que comprenden polímeros de ácido borónico y poli(vinil)alcohol, se degradan en presencia de glucosa (Lee S, Park K. Glucose-Sensitive Phase-Reverseable Hydrogels ("Hidrogeles de fase reversible sensibles a la glucosa"). Ottenbrite R, Huang S, Park K, editores. Hydrogels & Biodegradable Polymers for Bio-application ("Hidrogeles y polímeros biodegradables para bioaplicación"). American Chemical Society, 1996:capítulo 2).

Cuando se efectúa más adición de agua a un hidrogel formado a partir de un polímero hidrofílico, las uniones polímero-polímero se rompen y las moléculas individuales de polímero se disuelven en agua.

La primera versión de esta invención es para proporcionar métodos y la formulación de una nueva familia de materiales bloqueantes de catéteres que abarcan una amplia variedad de propiedades activas que ajustan la aplicación clínica particular consiguiendo que el bloqueo sea una retención dentro del catéter durante el tiempo en que el catéter no se emplea. Estas versión es para proporcionar un gel bloqueante biocompatible, seguro y tixotrópico y que comprende el(los) agente(s) activo(s) que previene(n) la coagulación y la formación de biofilm dentro del catéter.

Otra versión de la invención es una nueva formulación antimicrobiana, la cual combina la taurolidina con ácido salicílico o salicilato de sodio en un disolvente acuoso. El ácido salicílico y el salicilato de sodio son fármacos que han sido empleados con bloqueantes antibióticos en catéteres para potenciar la acción biocida del antibiótico solo y para inhibir la fijación de microbios a las superficies. Este último atributo es especialmente importante porque la iniciación de la expresión de un biofilm y su crecimiento requiere que las bacterias individuales se unan primeramente a la superficie que está debajo. Al interrumpir dicha unión, la formación de biofilm se bloquea.

El ácido salicílico y el salicilato de sodio están clasificados como fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Se emplean para tratar el dolor y la fiebre, tumefacción y dolor de articulaciones de artritis o reumatismo y pueden adquirirse como fármacos con prescripción y sin prescripción y se combinan con otros agentes para la composición de fármacos.

El silicato de sodio ha sido demostrado que tiene una importante actividad antibacteriana, incluyendo la capacidad de potenciar las actividades de determinados antibióticos. Este fármaco inhibe la adherencia, crecimiento y formación de biofilm. Un estudio indica que la eficacia de la vancomicina contra el *Staphylococcus epidermidis* se potencia significativamente cuando se añade salicilato. El *Staphylococcus epidermidis* es un agente etiológico corriente en la infección relacionada con el catéter (Polonio RE, Mermel LA, Paquette GE, Sperry JF. Eradication of biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis* (RP62A) by a combination of sodium salicylate and vancomycin ("La erradicación del *Staphylococcus epidermidis* en la formación de biofilm (RP62A) mediante una combinación de salicilato de sodio y vancomicina"). Antimicrob Agents Chemother 2001;45:3262-6).

La inclusión de ácido salicílico 5 milimolar (SAL) en un medio inhibió tanto el crecimiento como la producción de biofilm del *Staphylococcus epidermidis* hasta el 55%. Este efecto se determinó que era una reducción en la producción de biofilm más que una reducción en las bacterias antes de la formación de biofilm (Muller E, Al-Attar J, Wolf AG, Farber BF. Mechanism of salicylate-mediated inhibition of biofilm in *Staphylococcus epidermidis* ("Mecanismo de la inhibición mediada por salicilato, del biofilm en el *Staphylococcus epidermidis*"). J Infect Dis 1998; 177:501-3).

Los compuestos que inhiben el limo incluyendo el ácido salicílico y otros NSAID, inhiben el crecimiento de microorganismos en catéteres y otros dispositivos médicos. Los catéteres revestidos de caucho silicona con ácido salicílico son resistentes a la fijación de bacterias lo cual implica el concepto de prevenir la formación de biofilm y prevenir la infección relacionada con el catéter (Farber BF, Wolff AG. Salicylic acid prevents the adherence of bacteria and yeast to silastic catheters ("El ácido salicílico previene la adherencia de bacterias y levaduras a catéteres silásticos"). J Biomed Mater Res 1993;27:599-602).

Otra versión es que la consecución de la profilaxis de la infección relacionada con el dispositivo, debe abarcar el ciclo de vida completo del dispositivo de manera adecuada para que sea efectivo. Aunque esto pueda parecer obvio, no está siendo practicado en hospitales y clínicas de todo el mundo. Esta versión de la invención pretende que métodos efectivos deben proteger contra la contaminación y pérdida de esterilidad del dispositivo, durante el almacenamiento, mientras se saca el dispositivo de su embalaje, durante la colocación del dispositivo dentro del paciente y mientras se opera y se mantiene el dispositivo *in vivo*. Por ejemplo, los tubos de ventilación para la respiración asistida tienen una proporción de infección muy alta en las ICU de Europa y USA. Representa la más alta mortalidad en la ICU debido a la infección nosocomial. El número de muertes y el coste del tratamiento de estas infecciones son muy substanciales puesto que ~ 60% de pacientes admitidos en la ICU reciben tubos de respiración asistida. La infección que tiene lugar habitualmente recibe el nombre de neumonía asociada al tubo de ventilación (VAP).

Los tubos endotraqueales se instalan a menudo en la ICU en pacientes sedados en condiciones que a menudo dejan de ser perfectas. Durante la instalación, el dispositivo tubular se inserta en la boca y se empuja hacia abajo dentro de la tráquea hasta el tracto respiratorio. La inserción ocasiona que el dispositivo tubular frote a lo largo de las superficies de la boca y la orofaringe, que son fuertemente colonizadas con bacterias. Una vez el tubo ventilador está colocado en su lugar, se hincha el manguito para hacer un sellado alrededor de la superficie externa del tubo y de la tráquea. Es sabido que la aspiración alrededor de este sellado tiene lugar continuamente en los ciclos de respiración y se producen secreciones lechosas del ventilador alrededor del manguito del tubo. La estancia del paciente en la ICU es de una media de 8 días con un ventilador. Durante este tiempo los pacientes permanecen sedados y no pueden toser, lo cual por otra parte ayuda a expeler contaminados y bacterias de la garganta y los pulmones. Las bacterias de la boca y garganta pueden descender por el exterior del tubo ventilador o por la superficie interna de la garganta y alcanzar finalmente los alveolos ocasionando una neumonía la cual es muy difícil de tratar con éxito.

Esta versión de la invención describe métodos los cuales reducen el nivel de bacterias viables en el interior de los pulmones durante la instalación del dispositivo y durante el empleo del dispositivo. Antes de la inserción del tubo ventilador en el paciente, el tubo debe ser copiosamente revestido con un viscoso hidrogel antimicrobiano. Una pequeña parte del revestimiento del gel antimicrobiano se transferirá a la tráquea cuando el tubo se inserte en su lugar. También, durante el procedimiento de inserción, se pulveriza un spray ligero de solución antimicrobiana frente al extremo distal de los tubos para ayudar a revestir las superficies de la tráquea con una solución o gel antimicrobiano para disminuir la cantidad de microbios viables que son empujados dentro de los pasos de las vías aéreas. Otra versión es la de emplear la taurolidina como un antimicrobiano y además para desactivar las endotoxinas resultantes, liberadas por las bacterias muertas o debilitadas.

Otra versión es la incorporación de un sistema activo de suministro antimicrobiano dispuesto dentro del tubo ventilador. Este sistema se activa después de la inserción para suministrar una solución antimicrobiana, la cual baña las superficies externas del tubo ventilador y la superficie interna de la garganta con un agente antimicrobiano biocompatible. Esto impide que las bacterias viables migren a lo largo del tubo dentro de los pulmones y causen una neumonía. Una enfermera puede rellenar periódicamente el depósito del sistema de suministro. El programa de suministro de esta acción de baño es controlable y puede efectuarse automáticamente. El tipo de aparato mecánico o eléctrico que se halla al exterior del cuerpo humano, es ya bien conocido por los ingenieros de dispositivos médicos.

Modificación del método de ensayo NCCLS "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That grow Aerobically" ("Ensayos de susceptibilidad de los métodos de dilución antimicrobiana para bacterias que crecen aeróbicamente"), quinta edición estándar aprobada, NCCLS documento M7-A5 de acuerdo con un protocolo aprobado previamente. Los organismos de ensayo empleados en los experimentos fueron el *Staphylococcus aureus* ATCC # 700788, *Staphylococcus epidermidis* ATCC# 27626, *Enterococcus faecalis* ATCC # 700802, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC # 27313, y *Candida albicans* ATCC # 90029. Las soluciones de baño del ensayo se ensayaron por duplicado sin diluir y en estado diluido. Cada muestra se inoculó con el microorganismo para lograr una concentración final de aproximadamente 5×10^8 CFU/ml (es decir, CFU significa unidades formadoras de colonias). La medición de la concentración del organismo de ensayo para determinar los organismos muertos se hizo después de 24 horas de exposición y los resultados se expresan como la reducción del logaritmo de la media en bacterias viables.

ES 2 282 529 T3

La composición de las 3 partidas fue como se muestra en la tabla siguiente:

TABLA 1

Ensayo de formulaciones de solución bloqueante

	Partida 1	Partida 2	Partida 3
Taurolidina (P/P)	1,5%	2%	2%
Salicilato de sodio	0,1 molar	0,1 molar	0,4 molar
pH	6,3	6,1	6,1
PVP (P/P)	5%	5%	5%
Resto	agua	agua	agua

La proporción de muertes está expresada como una reducción del logaritmo de la media mostrado en las tablas 2-4 para las 3 partidas de la formulación del bloqueante.

TABLA 2

Reducción del logaritmo de la media en CFU Partida I (1,5% de taurolidina & salicilato de sodio 0,1 M)

	Staph. aureus	Staph. epider- medis	Entero- coccus faecalis	Candida albicans	Pseudomo- nas aeru- ginosa
Ninguna dilu- ción (100%)	> 5,0	> 5,0	3,2	3,3	> 5,0
Dilución 1:2 (50%)	> 5,0	> 5,0	1,4	0,3	> 5,0
Dilución 1:10 (10%)	3,0	4,4	1,9	Ninguna reducción	> 5,0
Dilución 1:20 (5%)	1,6	1,7	0,8	Ninguna reducción	Ninguna reducción

ES 2 282 529 T3

TABLA 3

Reducción del logaritmo de la media en CFU Partida II (2% de taurolidina & salicilato de sodio 0,1 M)

	Candida albicans
Ninguna dilución (100%)	> 4,7
Dilución 1:2 (50%)	> 2,6
Dilución 1:10 (10%)	Ninguna reducción
Dilución 1:20 (5%)	Ninguna reducción

TABLA 4

Reducción del logaritmo de la media en CFU Partida III (2% de taurolidina & salicilato de sodio 0,4 M)

	Candida albicans
Ninguna dilución (100%)	> 4,7
Dilución 1:2 (50%)	> 4,7
Dilución 1:10 (10%)	Ninguna reducción
Dilución 1:20 (5%)	Ninguna reducción

Experimentos de vertido del bloqueante del catéter

En una primera serie de ensayos se demostró que el polvo mezclado con un hidrogel permanece uniformemente distribuido en el gel.

En una segunda serie de ensayos se mostró que el gel mueve el tapón como en el interior del catéter cuando se inyecta y que permanece allí después del final de la inyección, incluso cuando el lado distal se ventila mientras el lado proximal (punta) está en un baño de agua. Midiendo la relajación de la presión fue posible demostrar la propiedad tixotrópica del gel.

La parte de la curva entre 0 y 0,5 [min] en la escala de tiempo horizontal muestra la presión negativa seguida de una fase de equilibrio durante la cual la presión es cero. A continuación, el sistema se comprime, pero la presión se equilibra rápidamente cuando la solución de glicerina es forzada a salir del cuerpo de la jeringa (22) vía catéter (26) en el recipiente (30). El proceso se interrumpe cuando la presión en la jeringa (22) es cero de nuevo.

La figura 3 muestra los resultados de la medición de la muestra nº 2 del gel. 1 parte de GlattLock + 2 partes de agua. Inicialmente la jeringa (22) se puso en presión negativa retrayendo el émbolo (12) de la jeringa (10) el cual se fija a continuación en la posición final. La presión se dejó a continuación que se equilibrara lentamente durante los siguientes 35 minutos mientras que la muestra del ensayo se aspiró. Con el fin de nivelar la jeringa (22) a 3 ml, la presión negativa se aumentó brevemente lo cual es visible como un pico de presión negativa en el trazado a aproximadamente 35 minutos. Después de que el sistema se equilibrara brevemente y la punta del catéter se pusiera en el recipiente (30), el sistema se comprimió a aproximadamente 40 mmHg, el índice se colocó en la posición de “sujeción a presión” y el sistema se dejó que se equilibrara mientras el gel iba fluyendo por la jeringa dentro del recipiente (30).

La figura 4 muestra la segunda mitad de la figura 3. A los 85 minutos, la presión en el sistema fue de 3,5 mmHg y no se pudo observar ningún derrame desde el catéter. Debido a que el sistema no fue ni disconforme ni absolutamente hermético al aire, la presión final observada es un límite inferior para la presión mínima del flujo.

Para la tercera serie de ensayos se empleó el sistema descrito en la figura 5.

El agua de un recipiente (112) se calienta a 37°C mediante un calentador agitador (110). La bomba de engranajes (116) bombea el agua desde el recipiente (112) a través del conducto (114) y el conducto (118) hasta el prefiltro (122). La presión antes del prefiltro se mide mediante el transductor de presión (120) el cual está conectado a un ordenador (no mostrado). Se emplea un dializador FX50 de flujo alto (Fresenius Medical Care Deutschland) como pre-filtro (122). El agua prefiltrada abandona el filtro (122) a través del conducto (124). Los otros dos conectores del filtro (122) están tapados. El agua filtrada fluye a través de la abertura de inyección (126) a la cámara de goteo (132) y del conducto (134) al filtro de ensayo (138). Desde el filtro de ensayo (138) el agua fluye a través del conducto (140) hasta el medidor de caudal Coriolis (142) y retorna a través del conducto (144) al recipiente.

El conducto de inyección (128) se separa de la abertura de inyección (126). El conducto de inyección (128) puede cerrarse con una pinza de tubo (129). El conducto de inyección (128) termina con un cierre “luer” hembra (130).

Desde el conducto (134) sale un conducto hacia el sensor de “presión del filtro” (136).

El filtro de ensayo (138) consiste en un soporte de filtro de 25 mm (Sartorius AG, Alemania):

Pieza de filtración de 25 mm, pedido nº 16157) con un filtro de membrana de éster de celulosa mezclado, de 5 µm (Advantec MFS, Inc. CA, USA cat. nº: A500A025A). El medidor de flujo (142) es un medidor de flujo Coriolis de la firma Danfoss (Dinamarca) tipo MASS2100 DI 3 con un bajo corte de flujo de ~ 12 ml/minuto.

El flujo de los ensayos en el circuito se estableció con ayuda de una bomba de engranajes (116) trabajando a un voltaje motriz constante dando por resultado un flujo de aproximadamente 150 ml/minuto. Inicialmente la pinza (129) permaneció cerrada. Las presiones y el flujo se registraron continuamente mediante el ordenador. Se aspiró una muestra de 0,2 ml con una jeringa de 1 ml. La jeringa se conectó a la abertura (130), la pinza (129) se abrió, la muestra se inyectó y la pinza (129) se cerró de nuevo. Se conectó a la abertura (130) una jeringa de 20 ml llena de agua, se abrió la pinza (129), se inyectó el agua y la pinza (129) se cerró de nuevo.

El resultado de la medición del ensayo con el gel Glatt-Look diluido 1+2 se muestra en la figura 6. La figura 6 muestra la presión medida mediante el sensor de “presión del filtro” (136) (eje de la izquierda, línea continua) y el flujo se midió mediante el medidor de caudal Coriolis (142) (eje de la derecha, línea de puntos), respecto al tiempo. El flujo se estabilizó durante los primeros 4 minutos a ~ 155 ml/minuto y la presión del filtro también, a 75 mmHg. A los 4,5 minutos se inyectaron 0,2 ml de gel seguido de 20 ml de agua, como se ha descrito más arriba. El flujo y la presión mostraron un corto pico y el flujo cayó por debajo del umbral de ~ 12 ml/min y se señaló como el cero del trazado. Sin embargo, pudo observarse flujo en el derrame del conducto (112). La presión aumentó después de la inyección a ~ 275 mmHg. Después de ~ 7 minutos al cabo de 11 minutos el flujo empezó a aumentar y la presión del filtro empezó a caer. Ambos se aproximaron al valor original en el tiempo de 25 minutos. Debido a que el agua empleada no estaba exenta de pequeñas partículas no se alcanzó la línea base. Esta se observó durante los ensayos realizados solamente con agua.

Interpretación del ensayo 3

En la práctica clínica puede suceder que el gel se inyecte. Dicho gel será bloqueado por el pulmón. Como el ensayo muestra que el gel se disolverá al cabo de unos minutos en partículas más pequeñas de 5 µm las cuales no bloquearán los capilares de la circulación antes de que se hayan finalmente disueltos y metabolizados. La cantidad inyectada fue solamente del 10% de la cantidad que puede inyectarse erróneamente. El área de la superficie del lecho capilar del pulmón, sin embargo, es más que un factor 1000 más grande que el área de la superficie del filtro de ensayo.

REIVINDICACIONES

1. Empleo de un gel tixotrópico como composición bloqueante de un catéter.

2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el gel tixotrópico es biocompatible y biodegradable en la corriente sanguínea.

3. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el gel tixotrópico comprende uno o más compuestos/composiciones seleccionadas entre hidrogel, microgel, proteína, sustancia coloidal, emulsión, polímeros sintéticos y polielectrolitos.

4. Empleo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el gel tixotrópico comprende uno o más compuestos/composiciones seleccionadas entre pectina, gelatina, colágeno, hemoglobina, albúmina de suero, alginatos, alcohol polivinílico, poli(óxido de etileno), poli(hidroxietileno), poli(ácido acrílico), poli(estiren sulfonato), y carboximetilcelulosa.

5. Empleo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el gel tixotrópico comprende un agente antimicrobiano.

6. Empleo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente antimicrobiano es la taurolidina, taurultam o una mezcla de los mismos.

7. Empleo de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, en donde el gel tixotrópico comprende el ácido salicílico o una de sus sales y/o un agente anticoagulante médicamente aceptable.

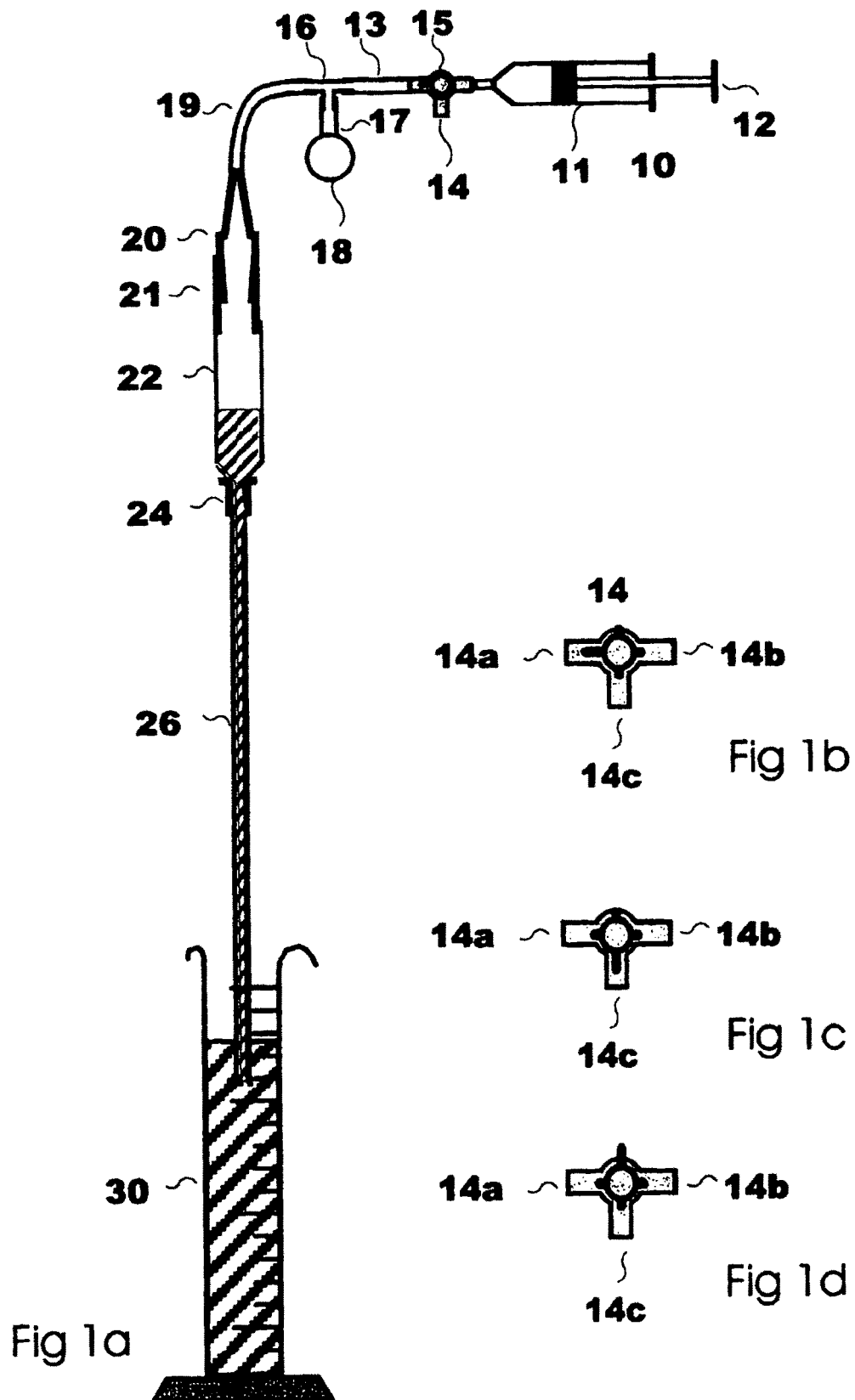
8. Método de bloqueo de un catéter, incluyendo el paso de instilar una composición bloqueante del catéter en el interior del catéter, siendo dicha composición bloqueante del catéter, un gel tixotrópico.

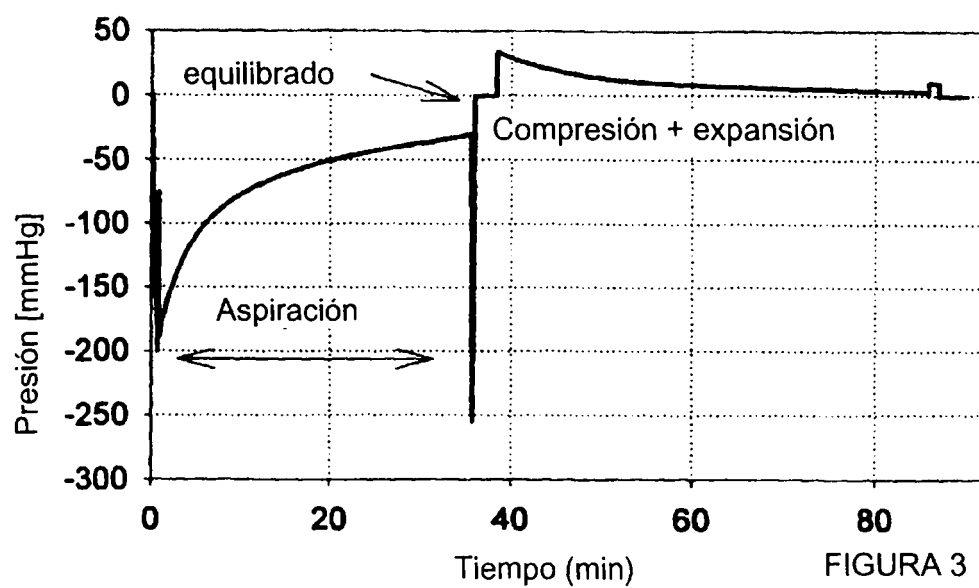
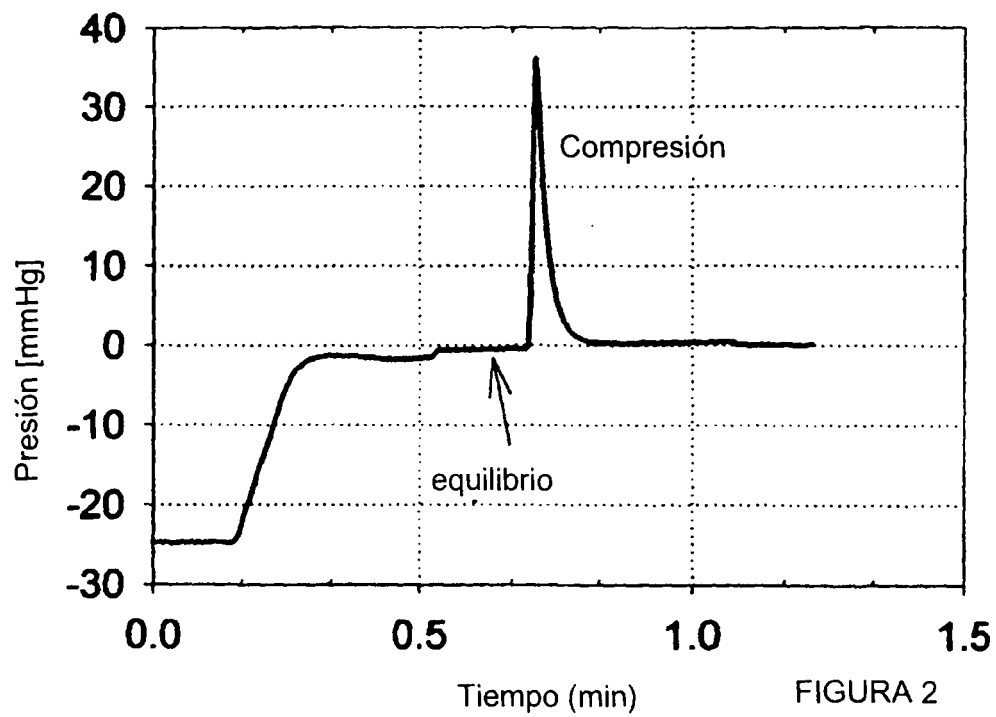
9. Método de desbloqueo de un catéter bloqueado mediante un método de acuerdo con la reivindicación 8, incluyendo el paso de retirada del catéter, de la composición bloqueante del catéter, mediante una jeringa.

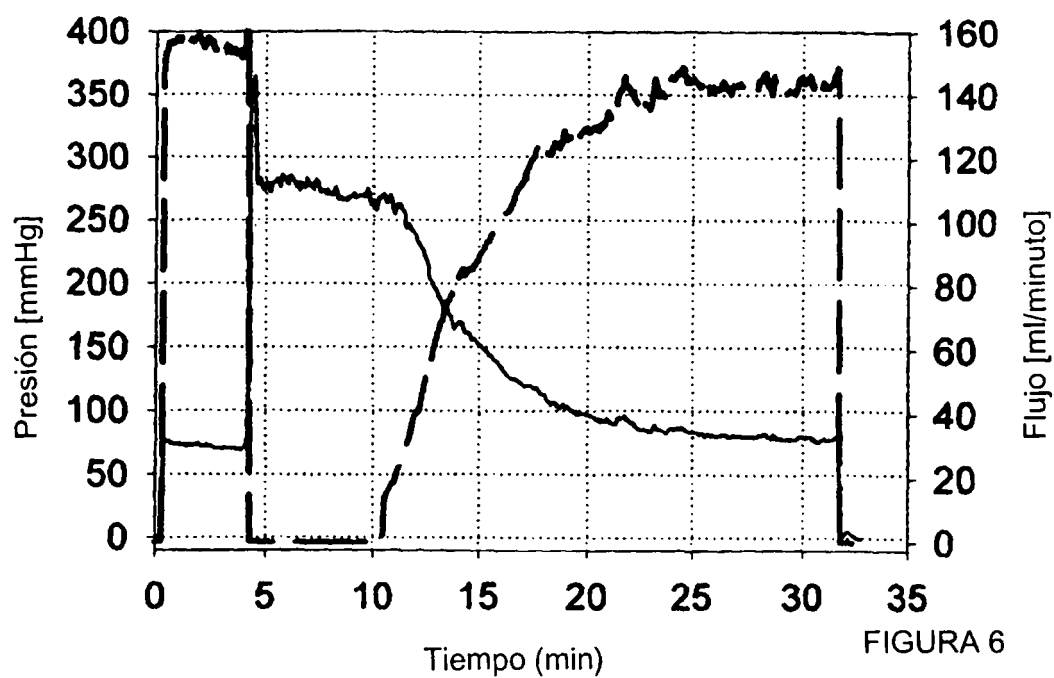
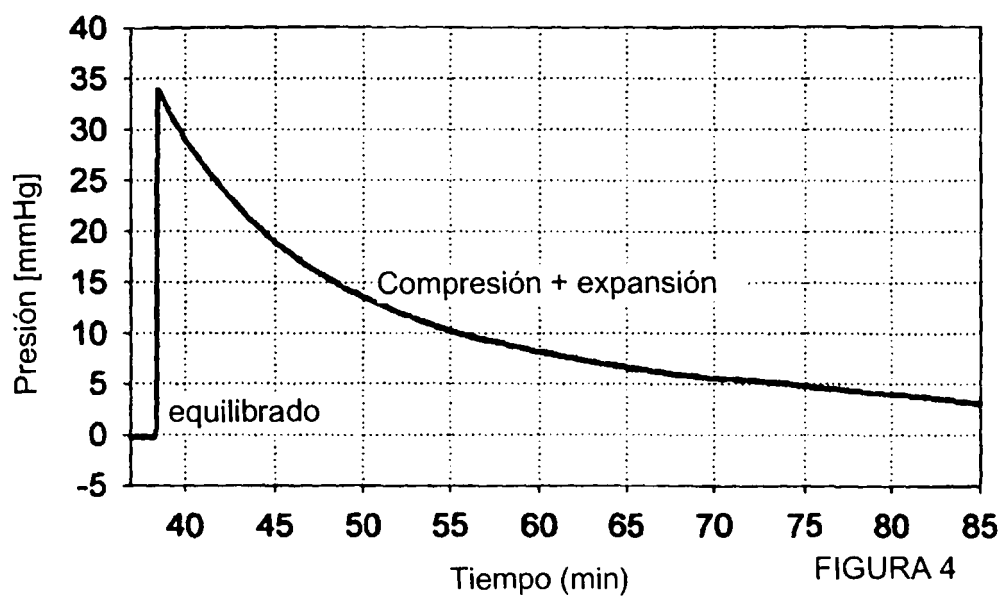
10. Kit de un dispositivo de catéter médico, que comprende:

un catéter y

una composición bloqueadora del catéter, la cual consiste en un gel tixotrópico.







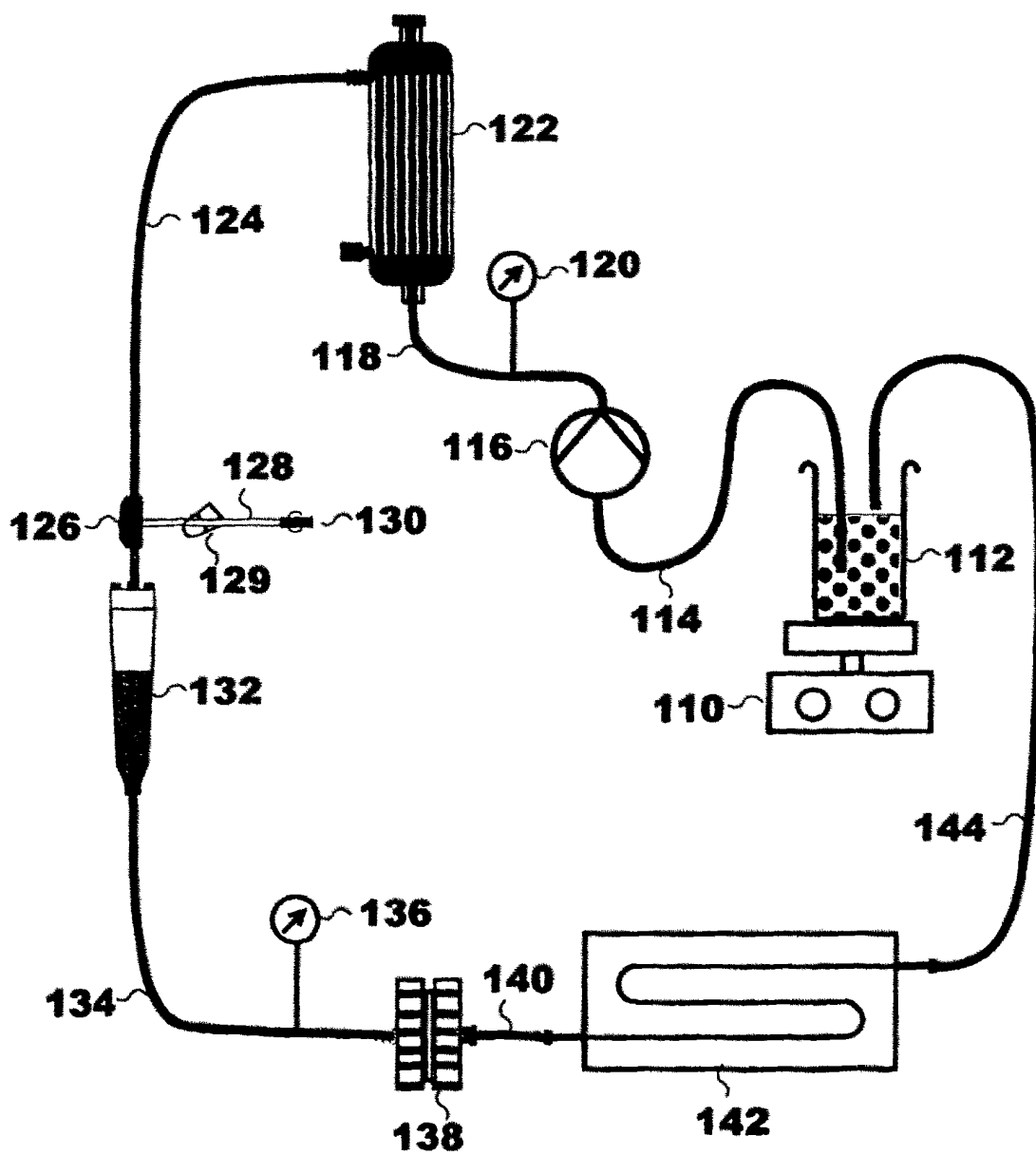


FIGURA 5