



## Parte III. Terapia de sellado antimicrobiano, citrato y otras alternativas en la prevención de la infección de los catéteres venosos centrales de hemodiálisis

Rubén Torres

Sección de Nefrología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Conflictos de interés: Director médico diálisis peritoneal Nephrocare Chile.

**Correspondencia a:**

Rubén Torres Díaz  
rtorresnefro@gmail.com

### Part III. Lock therapy, citrate and other alternatives in the prevention of central venous catheters associated infections

Although arteriovenous fistula is the recommended vascular access for chronic hemodialysis, still high numbers of patients receiving dialysis through tunneled hemodialysis catheters are observed in Chile. Several studies have demonstrated the usefulness for preventing catheter-related bacteremia (CRB) associated to tunneled hemodialysis catheters by antibiotic lock prophylaxis between dialysis. However, there is no consensus regarding its systematic use. In this review the existing evidence is discussed, emphasizing the group of patients where this prophylaxis could have mayor impact as those with high risk for recurrent infections: immunosuppressed, diabetics, and specially those without vascular reserve. Lock-prophylaxis can also be recommended in centers where a high rate of CBR persists despite an appropriate intervention with standard management. Antibiotics can also be used for therapeutic purposes (lock-therapy) during CBR in selected patients such as those without vascular reserve affected by low-virulent microorganisms avoiding catheter withdrawal. It is recommended that in these cases, antibiotic lock therapy be combined with systemic antibiotic therapy. High cure rates has been observed in CRB provoked by gram-negative microorganisms (up to 87%), but limited for *Staphylococcus aureus* CRB (about 50%).

**Key words:** Tunneled hemodialysis catheter, hemodialysis, catheter-related bacteremia, lock prophylaxis, lock therapy.

**Palabras clave:** Catéter de hemodiálisis tunelizado, hemodiálisis, bacteriemia asociada a catéter, profilaxis sellada, terapia de sellado antimicrobiano.

### Introducción

Presé a que las guías clínicas recomiendan que la fistula arterio-venosa debe considerarse como la primera opción de acceso vascular de pacientes en hemodiálisis crónica, alrededor de 80% de los pacientes incidentes ingresan sin este tipo de acceso, requiriendo de un tiempo prolongado de utilización de catéteres venosos centrales (CVC) tunelizados de hemodiálisis para realizarse la terapia<sup>1</sup>.

### Complicaciones asociadas a uso de catéter venoso central de hemodiálisis

- Las complicaciones que más frecuentemente limitan la vida útil de un CVC son las mecánicas y las infecciosas.
- La infección es la causa más común de morbilidad y la segunda causa de mortalidad después de la enfermedad cardiovascular en esta población.
- La tasa de bacteriemia relacionada a catéter (BRC) en CVC no tunelizados oscila entre 3,8 y 6,6 episodios/1.000 días de uso.

- En catéteres tunelizados oscila entre 1,6 y 5,5 episodios/1.000 días de uso.
- Los principales microorganismos aislados son coqueas grampositivas, en especial *Staphylococcus aureus* seguido de *S. epidermidis*, *Enterococcus*, luego bacilos gramnegativos y finalmente hongos (Tabla 1).
- El empleo de un CVC tunelizado conlleva un aumento en el riesgo de bacteriemia de alrededor de 10 veces más que la fistula arterio-venosa<sup>2</sup>.
- El riesgo de muerte atribuible a la sepsis en los pacientes en hemodiálisis (HD) es 100 veces mayor que en población general, siendo el uso de catéteres de HD la principal fuente de bacteriemia.
- Por todo lo anterior es fundamental la profilaxis de BRC.

### Patogenia de la bacteriemia relacionada a catéter venoso central para hemodiálisis

Posterior a la instalación del CVC para hemodiálisis, el evento inicial es la colonización bacteriana de éstos y la posterior formación de una biopelícula, la que al alcanzar un tamaño adecuado inicia el desprendimiento de bacterias al torrente sanguíneo.



La biopelícula es un ecosistema organizado, conformado por uno o varios microorganismos asociados a una superficie viva o inerte, con características funcionales y estructuras complejas.

Este tipo de conformación microbiana ocurre cuando las células planctónicas se adhieren a una superficie o sustrato, formando una comunidad que se caracteriza por la excreción de una matriz extracelular adhesiva protectora.

### Etapas en la formación de una biopelícula bacteriana

- Adherencia y colonización de la superficie del catéter.
- División y formación de microcolonias.
- Secreción de un exo-polisacárido que constituye una matriz, formando una estructura tridimensional.
- Maduración de la biopelícula (proceso de *quorum sensing*).
- Finalmente, algunas células pueden liberarse de la matriz y diseminar la infección a localizaciones distantes.

La bacteriemia asociada a CVC tunelizado de hemodiálisis puede surgir de dos fuentes:

- Migración de microorganismos desde la piel, a lo largo de la superficie exterior del catéter, hacia el torrente sanguíneo. El manguito de Dacron en catéteres tunelizados -una defensa contra este fenómeno- típicamente estimula una respuesta inflamatoria con fibrosis que, con el tiempo, crea una barrera mecánica a la migración de las bacterias.
- Embolización directa de una biopelícula conformada en el lumen interno del CVC, con microorganismos patógenos en su interior.

### Características de la biopelícula de catéteres tunelizados de hemodiálisis en pacientes con bacteriemia relacionada a catéter

Al evaluar los sitios de mayor presencia de biopelícula en pacientes con BRC se observó que la mayor presencia de cultivos positivos se obtuvo de los segmentos pericatóter proximal extravascular, seguido de segmento distal intravascular. Los cultivos positivos aislados del lumen del catéter tuvieron menor prevalencia, predominando en el segmento proximal sobre el distal<sup>4</sup> (Figura 1).

Por lo anterior, la principal prevención de la BRC debe ser el manejo de la adecuada curación del sitio de salida del catéter tunelizado. Sin embargo, la inoculación de microorganismos al lumen, especialmente en

el segmento proximal, también puede ocurrir y existen medidas de profilaxis, más allá de las universales, que se deben considerar.

### Profilaxis mediante soluciones de sellado antimicrobiano o antiséptico

La profilaxis mediante soluciones de sellado consiste en la instilación de una solución antiséptica o antimicrobiana en cada una de los lúmenes del CVC tunelizado, después de cada sesión de HD. Varios meta-análisis confirman la efectividad de las soluciones de sellado antimicrobiano con fines profilácticos<sup>5-7</sup>. Sin embargo, las guías K/DOQI no recomiendan el empleo sistemático de soluciones de sellado profiláctico<sup>8</sup>.

Tabla 1. Principales microorganismos aislados en bacteriemia relacionada a catéter de hemodiálisis<sup>3</sup>

Aislamientos	%
Cocáceas grampositivas	52-85
<i>Staphylococcus aureus</i>	22-60
<i>S. aureus</i> resistente a metilina	6-29
<i>S. epidermidis</i>	9-13
<i>Enterococcus faecalis</i>	2-18
Polimicrobiana	16-20
<i>Mycobacterium</i> spp.	< 1
Hongos	< 1
Bacilos gramnegativos	20-28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2-15
<i>Acinetobacter</i> spp.	13
<i>Escherichia coli</i>	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
<i>Serratia marcescens</i>	1-2

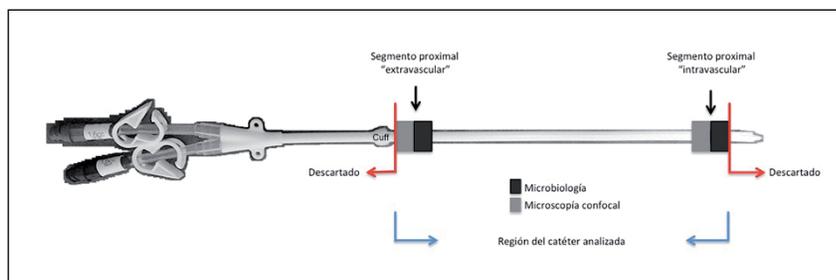


Figura 1. Sitios de mayor presencia de biopelícula bacteriana en pacientes con catéter tunelizado con BRC<sup>4</sup>.



## Características de una solución ideal de sellado antimicrobiano de los catéteres

- Ser biocompatible, no tóxica y segura.
- Actuar de forma efectiva como anticoagulante.
- Tener una actividad antimicrobiana de amplio espectro.
- Impedir la formación de cepas resistentes.
- Prevenir la formación de y destruir la biopelícula.
- Económica.
- Tener densidad similar a la sangre.
- Fácil manipulación.
- Evitar errores de dosificación.

Estas soluciones de sellado antimicrobiano con heparina o con citrato deben prepararse inmediatamente antes de la instilación en el lumen del catéter, en una sola jeringa. Idealmente debieran ser preparadas por los farmacéuticos. Sin embargo, si esto no es factible en pacientes ambulatorios en unidades de diálisis independiente, las enfermeras que preparan estas soluciones deben ser entrenadas en prácticas de inyección seguras, e instruidas en el cálculo correcto de las dosis.

## Principales soluciones de sellado con antimicrobiano o antisépticos

*Gentamicina* (4-40 mg/ml) ha sido el antimicrobiano más utilizado, asociado con heparina o con citrato trisódico como solución anticoagulante.

Se han descrito efectos adversos, reversibles, como oto-toxicidad, a elevadas concentraciones de gentamicina y episodios de BRC causados por microorganismos resistentes a gentamicina<sup>9</sup>.

*Vancomicina* se ha empleado también como profilaxis en pacientes portadores de CVC de larga duración<sup>10</sup>. Su empleo tiende a reservarse para evitar la selección de microorganismos resistentes y mantener así su utilidad como tratamiento sistémico de la BRC.

*Quelantes y anticoagulantes*. Las sustancias con actividad quelante y anticoagulante como el EDTA o el citrato trisódico han mostrado también ser eficaces en la prevención de la BRC. Actúan quelando cationes metálicos, esenciales en la adherencia microbiana, en la formación de biocapas y en el crecimiento bacteriano. La eficacia del citrato trisódico como solución profiláctica ha sido evaluada en diferentes estudios, sola o combinada con otros antimicrobianos<sup>11</sup>. Su limitación fundamental es que puede producir hipocalcemia, arritmias ventriculares e incluso muerte súbita. Un reciente meta-análisis no demuestra que disminuya la tasa de BRC ni el riesgo de trombosis del catéter en relación a heparina sola. Sí hay menor tasa de BRC al combinarlo con antibacterianos<sup>12</sup>.

La solución de EDTA ha sido empleada eficazmente como tratamiento *in vitro*, sola o asociada con antimicrobianos, y como estrategia preventiva, asociada con minociclina. Las ventajas de la asociación minociclina/EDTA (M/EDTA) son el amplio espectro antimicrobiano y el efecto sinérgico de la combinación sin manifestaciones de toxicidad. Un estudio reciente demuestra que la tasa de BRC disminuyó de 4,3 por 1.000 días/catéter en el grupo control usando heparina sola, a 1,1 por 1.000 días/catéter en el grupo M-EDTA ( $p < 0,005$ )<sup>13</sup>.

En el último tiempo han aparecido nuevas soluciones de sellado para catéteres con objetivo de prevenir BRC. Entre ellas tenemos la solución de taurolidina-citrato (Taurolock™), que en un estudio reciente no demostró mayor efectividad en prevenir BRC, y además se asoció a mayor tasa de coagulación de los catéteres<sup>14</sup>, por lo cual no debiera recomendarse.

Finalmente, se ha descrito una nueva solución de sellado no antibacteriana con resultados promisorios, denominada citrato sodio 7%-Metileno azul 0,05%-metilparaben 0,15%, propilparaben 0,015%. (C-MB-P, ZURAGEN™). Esta solución ha demostrado tener una mayor capacidad *in vitro* de reducir la biopelícula, en especial de *Staphylococcus aureus*, versus heparina<sup>15</sup> y además, en un estudio multicéntrico controlado randomizado, demostró una reducción de la tasa de BRC<sup>16</sup>.

## Preparación de las principales soluciones de sellado antimicrobiano

*Gentamicina 2,5 mg/ml en citrato 4%:*

Tome 3 ml de citrato al 4% + 0,2 ml de gentamicina 40 mg/ml, volumen total 3,2 ml.

*Gentamicina 1 mg/ml en heparina 2.500 U/ml:*

Tome 0,13 ml de gentamicina 40 mg/ml + 1,25 ml de heparina. Lleve a volumen de 5 ml con agua estéril y repártalo en dos jeringas.

*Vancomicina 5 mg/ml en citrato 4%:*

Prepare vancomicina a 100 mg/ml. Tome 0,16 ml de esta solución más 3 ml de citrato al 4%.

*Vancomicina 5 mg/ml en heparina 2.500 U/ml:*

Tome 0,25 ml de vancomicina (100 mg/ml) + 1,25 ml de heparina (5.000 U/ml), lleve a volumen de 5 ml con agua estéril y reparta en dos jeringas.

*Ceftazidima/heparina*

Tome 1 ml de ceftazidima (10 mg/ml en solución salina normal) más 1 ml de heparina (solución 1.000 U/ml).

*Cefazolina 5 mg/ml en heparina 2.500 U/ml*

Tome 0,25 ml de cefazolina (100 mg/ml) + 1,25 ml de heparina (5.000 U/ml), lleve a volumen de 5 ml con agua estéril, reparta en dos jeringas.



#### *Vancomicina/ceftazidima/heparina:*

Tome 1 ml de vancomicina (5 mg/ml en solución salina normal) más 0,5 ml de ceftazidima (10 mg/ml en solución salina normal) más 0,5 ml de heparina (solución de 1.000 U/ml).

#### *Solución de minociclina con EDTA (CATH-SAFE®):*

3 mg/ml de minociclina y 30 mg/ml of EDTA.

### Consideraciones prácticas respecto del uso de terapia de sellado antimicrobiano como profilaxis de bacteriemia relacionada a catéter

Aunque el uso de estas soluciones ha demostrado utilidad en diversos estudios, no hay claridad respecto de su utilización para prevenir la BRC en pacientes en HD. Sí podría ser especialmente útil en pacientes con alto riesgo de presentar esta complicación. Al respecto, un estudio reciente demuestra que en este grupo de enfermos con elevada tasa de BRC puede haber una importante disminución de la tasa de BRC desde 9 a 1 por 1.000 días/catéter<sup>17</sup>.

Por lo anterior, se debiera recomendar el uso de sellado antimicrobiano como profilaxis en las siguientes situaciones:

- Centros de diálisis con elevada tasa de BRC de HD, pese a una adecuada intervención con medidas estándares de manejo.
- Pacientes diabéticos sin otro acceso vascular.
- Pacientes inmunocomprometidos.
- Historia de infecciones recurrentes.
- Presencia de catéteres femorales.
- Individuos con válvulas cardíacas artificiales, otras anomalías valvulares o marcapasos-desfibriladores.
- Pacientes con articulaciones artificiales.
- Antecedentes de sepsis asociada a catéter de HD.
- Individuos con catéter más prótesis vascular.
- Individuos usando su último acceso para HD.

### Terapia con sellado antimicrobiano en pacientes con bacteriemia relacionada a catéter

Se debe considerar el uso de terapia de sellado antimicrobiano junto a antimicrobianos sistémicos, sin retiro del catéter, en pacientes en diálisis con BRC que tienen acceso vascular limitado. Las soluciones de sellado antimicrobiano consisten típicamente en el mismo tipo de antimicrobianos que se administra sistémicamente, que se cambiarán según la sensibilidad *in vitro* de los cultivos.

El sellado de antimicrobiano se administra siempre en combinación con terapia antimicrobiana sistémica para un total de dos a tres semanas, debiendo ser renovada la solución de sellado antimicrobiano después de cada sesión de diálisis. El sellado con heparina se reanuda una vez que el curso de antimicrobianos por vía intravenosa se ha completado. Si la fiebre persiste al cabo de 48 a 72 h tras iniciarse la administración de antimicrobianos sistémicos más la solución de sellado antimicrobiano, o si la bacteriemia se repite, el catéter infectado debe ser removido.

Si la fiebre y la bacteriemia desaparecen después del inicio de los antimicrobianos sistémicos y la administración de la solución de sellado antimicrobiana, el catéter de hemodiálisis pueden ser mantenidos.

Un reciente meta-análisis evaluó la eficacia de la utilización de a) terapia antibacteriana sistémica sola; b) sellado antimicrobiano más terapia antimicrobiana sistémica y c) recambio de catéter a través de guía de alambre (técnica de Seldinger) en curar la BRC de catéter tunelizado. En conjunto, estos estudios observaron una cura mayor con terapia de sellado combinada con terapia sistémica, y con recambio de catéter por técnica de Seldinger, en relación a terapia antimicrobiana sola<sup>18</sup>.

La tasa de éxito de la terapia con sellado antimicrobiano (en combinación con antimicrobianos sistémicos) en la curación de BRC depende en gran medida del microorganismo infectante. La tasa de éxito fue mayor (sobre 87%) en los pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas, 75-84% de las infecciones por *Staphylococcus epidermidis*, 61% de las infecciones de *Enterococcus* spp, pero sólo 40 a 55% en los pacientes con infecciones causadas por *S. aureus*.

Se necesitan más estudios para conciliar los beneficios potenciales de la terapia de sellado antimicrobiano (como la preservación del catéter existente) con los riesgos potenciales (como la sobreinfección por hongos) en pacientes con BRC.

### Resumen

Pese a que la fístula arteriovenosa es el acceso vascular recomendado para la hemodiálisis crónica seguimos teniendo elevados porcentajes de pacientes que se dializan a través de catéteres tunelizados de hemodiálisis. Existen diversos estudios que han demostrado la utilidad para prevenir las bacteriemias relacionadas a catéter (BRC) tunelizado de hemodiálisis, con el uso del sellado antibiótico interdiálisis. No existe, sin embargo, un consenso respecto de su empleo sistemático. En esta revisión se discute la evidencia que existe al respecto y se enfatiza que la mayor utilidad del sellado antimicrobiano como profilaxis de BRC se da en pacientes con alto riesgo de infecciones recurrentes, pacientes con su último acceso vascular, y en aquellos centros donde la tasa de BRC per-



siste elevada sobre los indicadores habituales pese a una adecuada intervención con medidas estándares de manejo. La otra instancia del uso del sellado antimicrobiano es el tratamiento de una BRC. En este caso el objetivo es curar la BRC en pacientes que habitualmente cursan con agotamiento de su capital vascular por lo que se requiere

mantenerlos con el catéter tunelizado. Se recomienda que en estos casos, la terapia con sellado antimicrobiano debe ir siempre combinada con terapia sistémica, resultando en buenas tasas de curación en microorganismos gramnegativos (hasta 87%), pero menos frente a *Staphylococcus aureus* (alrededor de 50% curación).

## Referencias bibliográficas

- 1.- Rayner H C, Pisoni R L. The increasing use of hemodialysis catheters: evidence from the DOPPS on its significance and ways to reverse it. *Semin Dial* 2010; 23 (1): 6-10.
- 2.- Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter inception cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control* 2004; 32 (3): 155.
- 3.- Katneni R, Hedayati S S. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3 (5): 256-66.
- 4.- Ramanathan V, Riosa S, Al-Sharif A H, Mansouri M D, Tranchina A, Kayyal T, et al. Characteristics of biofilm on tunneled cuffed hemodialysis catheters in the presence and absence of clinical infection. *Am J Kidney Dis* 2012; 60 (6): 976-82.
- 5.- James M T, Conley J, Tonelli M, Manns B J, MacRae J, Hemmelgarn B R. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against the hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2008; 148 (8): 596-605.
- 6.- Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (5): 1666-72.
- 7.- Jaffer Y, Selby N M, Taal M W, Fluck R J, McIntyre C W. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (2): 233-41.
- 8.- National Kidney Foundation. 2006 Updates Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations. *Kdoqi* 2006: 320-33.
- 9.- Landry D L, Braden G L, Gobeille S L, Haessler S D, Vaidya C K, Sweet S J. Emergence of gentamicin-resistant bacteremia in hemodialysis patient receiving gentamicin lock catheter prophylaxis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (10): 1799-804.
- 10.- Safdar N, Maki D G. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (4): 474-84.
- 11.- Sherertz R J, Boger M S, Collins C A, Mason L, Raad II. Comparative *in vitro* efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (5): 1865-8.
- 12.- Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (3): 479-90.
- 13.- Campos R P, Mazza do Nascimento M, Chula D C, Riella M C. Minocycline-EDTA lock solution prevents catheter-related bacteremia in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1939-45.
- 14.- Solomon L R, Cheesbrough J S, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurilidone-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (6): 1060-8.
- 15.- Sauer K, Steczko J, Ash S R. Effect of a solution containing citrate/methylene blue/parabens on *Staphylococcus aureus* bacteria and biofilm, and comparison with various heparin solutions. *J Antimicrob. Chemother* 2009; 63 (5): 937-45.
- 16.- Maki D G, Ash S R, Winger R K, Lavin P. For the AZEPTIC trial Investigators. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39 (4) 613-20.
- 17.- Feely T, Copley A, Bleyer A J. Catheter lock solutions to prevent bloodstream infections in high-risk hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 24-9.
- 18.- Aslam S, Vaida F, Ritter M, Mehta R L. Systematic review and meta-analysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (12): 2927-41.