

B-Stop

La llave de paso
Antimicrobios nueva e
innovadora de Elcam
Medical

Whitepaper

Escrito por:

Ilana Regev, D.M.

Elcam Medical

Revisión 5 de Mayo de 2007

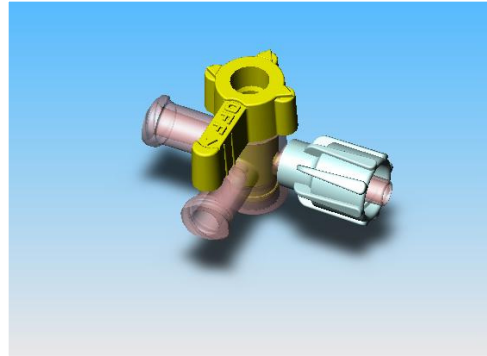
Introducción

Las Infecciones del Flujo Sanguíneo Relacionadas con los Catéteres (**CRBSI**, por sus siglas en inglés) son bien conocidas y representan un problema cada vez más inquietante en los hospitales, especialmente en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) y otras unidades que utilizan catéteres y sus accesorios para el cuidado de los pacientes.

Se han estado tomando varias medidas para combatir este problema, incluyendo la incorporación de agentes antisépticos, antibióticos y antimicrobios en los catéteres.

El reducir la probabilidad de formación y proliferación de colonias de microbios en llaves de paso – una válvula ensamblada en el catéter – puede contribuir a reducir las tasas de formación de colonias en el catéter.

Elcam Medical, el proveedor número uno de llaves de paso de los mercados de manufacturers originales de equipo de los E.E.U.U. y Europa, diseñó recientemente la **Llave de Paso B-Stop**, una Llave de Paso Anti-Microbios (STP, en inglés) la cual contiene **Plata**, muy conocida como agente antibacterial, con el propósito de prevenir/reducir las tasas de CRBSIs.



La Llave de Paso Antimicrobios de Elcam Medical se ve y funciona exactamente igual a la gama actual de Llaves de Paso (STPs) de Elcam, con el añadido de la incorporación del agente antimicrobios que contiene el ingrediente activo Plata en forma de iones de plata (Ag+).

La **Plata** es una sustancia tóxica para los organismos mono-celulares. No obstante, su toxicidad para el humano y los animales multicelulares es mínima debido a la facilidad con que forma compuestos insolubles inofensivos con los aniones, grupos de sulfhidril y otros materiales biológicos.

Para probar la **seguridad de la STP B-Stop** para su uso en seres humanos, Elcam Medical ha llevado a cabo un gran número de pruebas que fueron realizadas por varios laboratorios bien establecidos y los resultados de las pruebas muestran que la STP B-Stop es segura para el uso al cual se la destina. No se han hallado evidencias de toxicidad o efectos adversos en ninguna de las pruebas biológicas *in-vitro* y en vivo que se llevaron a cabo con el dispositivo.

Para establecer la **eficacia microbiológica de la STP B-Stop**, Elcam Medical realizó varias pruebas en las cuales la STP B-Stop fue confrontada con diferentes tipos de bacterias y levaduras (hongos), los cuales son los microorganismos más comunes asociados con infecciones relacionadas al catéter. Las pruebas comprueban que la STP B-Stop tiene un efecto antimicrobios significativo sobre estos organismos.

Patogénesis

La gerencia de pacientes en estado crítico, a menudo hospitalizados en unidades de cuidado intensivo (UCI), esencialmente implica el uso de Catéteres Venosos Centrales (CVCs) para la administración de fluidos intravenosos (IV), medicamentos, productos sanguíneos y alimentación parenteral. Ellos también permiten el vigilar el estado hemodinámico de pacientes muy enfermos y tomar muestras de sangre. Los dispositivos de CVC incluyen una o más llaves de paso (STPs) (en promedio seis). Estas son válvulas que sirven de puertos de entrada al sistema circulatorio del paciente y se los usan para intervenciones varias. Aunque los CVCs son indispensables en el escenario del cuidado crítico, ellos representan un riesgo de complicaciones serias, siendo las más comunes las infecciones (1-4). Las infecciones pueden estar situadas a lo largo del sitio en el que se inserta el túnel del catéter, propagarse sistémicamente al dispersarse en el flujo sanguíneo o migrar a sitios lejanos en el cuerpo (metástasis) y plantar infecciones en órganos específicos (3). De acuerdo al Centro Estadounidense para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), cada año se reportan más de 80.000 infecciones del flujo sanguíneo relacionadas al catéter, nada más que de las UCI en los E.E.U.U. (un total de 250.000 casos por año) (5). Las CRBSIs están asociadas con índices de mortalidad de 10% a 20%, un incremento en la morbilidad, hospitalización prolongada y un incremento en los costos del cuidado médico – un costo de \$3.700-\$29.000 que se le atribuye a cada infección (5, 6).

La patogénesis de las infecciones relacionadas al catéter es compleja e implica factores múltiples. Se ha demostrado que dos mecanismos importantes están involucrados:

1. Relacionados al sitio de la inserción: microorganismos de la piel en el sitio en el que se inserta el catéter migran a lo largo del tubo del catéter y forman colonias en el catéter y los tejidos internos, causando así el desarrollo de infecciones locales (7-8).
2. Relacionados al centro de control del catéter: el centro de control del catéter es la parte a la

cual se conectan los tubos o jeringas, usualmente a través de una llave de paso, para administrar los fluidos o medicamentos y para vigilar.

La contaminación del centro del control debido a manipulaciones frecuentes puede resultar en la formación de colonias intraluminales en los catéteres, (9-12) con la posibilidad de complicaciones infecciosas.

La importancia relativa de los dos mecanismos de contaminación del catéter depende de varios factores y es objeto de un debate continuo (6). Tres grupos diferentes (Salzman, Linares y Cicco) que estudiaron la formación de colonias de microbios en los catéteres encontraron que el centro de control es la fuente más común de infecciones y bacteriemia en el catéter (54%,70% y 45% respectivamente) (9,12,13).

La Llave de Paso (STP) es una válvula ensamblada en el catéter (a veces incluye varias unidades en el mismo dispositivo) y se la usa en intervenciones diversas para la administración de diferentes fluidos médicos, alimentar y tomar muestras de sangre. Debido al diseño de la llave de paso, existe un “espacio muerto” en la intersección entre el punto de entrada de la jeringa y el flujo de los fluidos. No es posible limpiar eficientemente este espacio de todos los residuos de fluidos que pasan a través de él a pesar de los procedimientos estándares de enjuague; ello resulta de la acumulación de residuos. Durante el período en el que un catéter está presente constantemente en un vaso sanguíneo, esta acumulación dentro del STP propicia la formación de colonias de bacterias en la área del “espacio muerto” desatando así las CRBSIs (14). Las manipulaciones sucesivas exponen a la llave de paso a una mayor contaminación, convirtiéndola así en una fuente principal de infecciones nosocomiales (15). Un reporte del CDC del año 2.002 declaró que la contaminación de la llave de paso es común y ocurre en un 45%-50% de los casos de CRBSI (5).

El reducir la probabilidad de la formación de colonias de microbios en las llaves de paso puede contribuir a la reducción de las tasas de formación de colonias en los catéteres.



Historia y beneficios Antimicrobios de la Plata

La Plata (Ag+) es un agente antibacterial de efectos a largo plazo. Se la utiliza como agente farmacéutico en una variedad de aplicaciones que van desde el tratamiento profiláctico de infecciones en los ojos de recién nacidos hasta el tratamiento de agua potable. Sus formas médicas comunes, nitrato de plata y sulfadiazin de plata, se usan en el tratamiento topical de heridas, especialmente en el manejo de quemaduras. Ella es biocompatible y resistente a la corrosión y las bacterias no desarrollan inmunidad contra ella. Hoy en día, se aplica la plata a una gama amplia de dispositivos médicos, tales como catéteres, implantes vasculares y otros dispositivos implantables con el propósito de reducir las tasas de infección (16).

La plata es conocida por tener un amplio efecto antimicrobios en bacterias tanto Gram-positivo como Gram-negativo, así como en levaduras. Los ejemplos incluyen: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus- Methicillin Resistant*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* y *Candida albicans* (17).

Los dispositivos médicos que contienen iones de plata como agente antibacterial incluyen el permiso de la FDA para catéteres Arrow G+ard blue® y Arrow G+ard blue plus® - con sulfadiazin de plata clorexidina (18) y el CVC Vantex® de Edward con Oligón - Carbono de Platino (17).

La STP B-Stop

Elcam Medical es un productor de equipo médico a nivel mundial en el área de dispositivos desechables para el control de fluido. La compañía ha estado manufacturando varias llaves de paso para el mercado médico durante los últimos 25 años, las cuales cumplen enteramente las Regulaciones del Sistema de Calidad CFR 21 820 de la FDA, las ISO 9001:2000 y las ISO 13485:2003.

Elcam tiene la aprobación para el mercadeo por parte del Ministerio de Salud Israelí, así como de la FDA de E.E.U.U. y la MDD (Directivas para Dispositivos Médicos) Europea - Anexo II Sección 3 del Consejo Directivo 93/42/EEC.

En vista de los riesgos marcados asociados con infecciones adquiridas en los hospitales por parte de pacientes que necesitan terapia usando llaves de paso, la compañía ha diseñado recientemente una Llave de Paso Antimicrobios, la **STP B-Stop**, con el propósito de reducir la contaminación relacionada con el dispositivo y así también las tasas de CRBSIs en los pacientes, especialmente aquellos que reciben tratamiento en las unidades de cuidado intensivo, oncología y diálisis, quienes comprenden más del 50% del total de usuarios de STPs.

El agente antimicrobios basado en plata que va incorporado en la STP B-Stop de Elcam Medical fue adquirido de una compañía muy conocida en el campo antimicrobiano. Él ha sido probado de manera preclínica y su seguridad ha sido comprobada y se le ha otorgado la aprobación de la Ley de Control de Substancias Tóxicas de E.E.U.U. (TSCA). Este agente antimicrobios actúa mediante un mecanismo de intercambio de iones el cual libera lentamente iones de plata en la presencia de humedad o fluidos. El material antimicrobios del libera lentamente iones de plata vía un mecanismo de intercambio de iones. Cationes monovalentes (Na^+ , K^+ , H^+) presentes en el entorno acuoso o liberados por microbios cercanos entran en el polímero y desplazan a los iones de plata. La liberación de iones de plata de la superficie es lenta, pero suficientemente rápida como para mantener una concentración efectiva en y cerca de la superficie del sustrato. Los iones de plata actúan con los sitios de atadura/contacto en la superficie de los microbios evitando que las bacterias se reproduzcan. Esta liberación lenta y regulada tiene un efecto duradero de reducir la formación de colonias de bacterias (19).

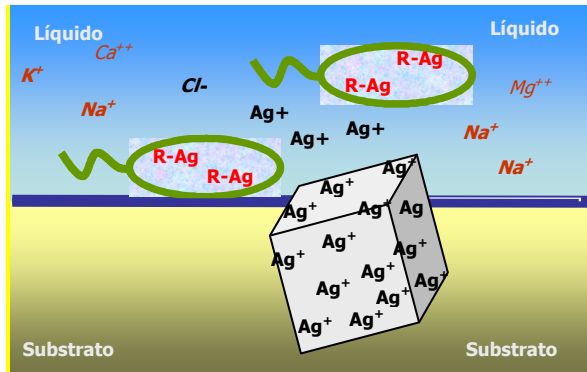


Ilustración 2. Liberación de iones de plata libres (Ag^+) del polímero antimicrobiano a la superficie del sustrato. El material tratado está **abajo** y el polímero antimicrobiano está en la superficie. **Arriba** están las células bacteriales en un entorno acuoso, con iones de plata libres (Ag^+) y plata atada (R-Ag). (20)

Los iones de plata reaccionan con mucha facilidad y encajan fácilmente en grupos donantes de electrones que contienen azufre, oxígeno y nitrógeno, así como grupos cargados negativamente, tales como fosfatos y cloruros.

Un blanco molecular primordial del ión de la plata son los grupos de thiol (-SH) celular, que se encuentran comúnmente en las enzimas. Las enzimas se desnaturalizan debido a cambios en la conformación de la molécula, los cuales son el resultado de la atadura del Ag^+ . Muchas de las enzimas que el Ag^+ desnaturaliza son necesarias para la generación de energía en la célula. Si se perturba suficientemente la capacidad de generación de energía de la célula del microbio, éste morirá rápidamente (20).

En la práctica médica actual, se usa nuestro agente antimicrobiano en dispositivos avanzados para el cuidado de heridas, los cuales están basados en plata.

El B-Stop recibió la autorización 510(k) y está aprobado por CE.

La Seguridad de la STP B-Stop para ser usada por seres humanos

El agente antimicrobiano fue sometido a pruebas de toxicidad y efectos adversos en animales por un laboratorio bien establecido. **Todos los resultados muestran que el agente antimicrobiano tiene un nivel de lixiviación insignificante y no se encontraron evidencias adversas o de toxicidad en ninguna de las pruebas biológicas *in-vitro* y en vivo realizadas con el dispositivo.** Por lo tanto, se considera que el dispositivo es seguro para la aplicación a la cual está destinado.

Las pruebas para la **evaluación de la biocompatibilidad** de la STP B-Stop fueron llevadas a cabo por el laboratorio NAMSA (USA) de acuerdo al memorandum del Libro Azul de la FDA #G95-1 y el estándar ISO 10993-1. El plan de la prueba fue determinado por la categorización del producto como **Dispositivo comunicador externo, sendero de sangre indirecto para una duración de contacto prolongada (hasta 96 horas).**

Todos los materiales antimicrobianos del sendero del fluido de la llave de paso fueron sometidos a pruebas de: citotoxicidad, sensibilización, reactividad intracutánea, toxicidad sistémica aguda, hemólisis y pirogenisidad (LAL).

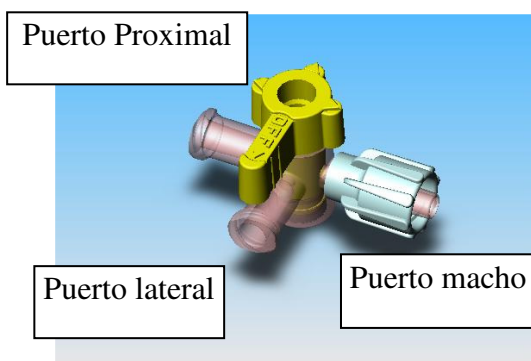
Además, Elcam llevó a cabo pruebas químicas suplementarias para evaluar la lixiviación de la plata y la caracterización del material. Todos los resultados de las pruebas mostraron que el agente antimicrobiano es insignificamente soluble (60 ppb en el extracto por 96 horas a 40°C). Las llaves de paso antimicrobianos probadas fueron esterilizadas por radiación tanto EtO como Gamma antes de la prueba.

Todos los materiales del sendero de fluido que se sometieron a la prueba obtuvieron resultados aceptables. Las pruebas fueron resumidas y analizadas en un reporte de Evaluación de Riesgo emitido por el laboratorio que realizó las pruebas (NAMSA). Elcam cree que los resultados de las pruebas y el análisis de los datos proveen suficiente seguridad en el sentido que los materiales del dispositivo son seguros para el uso al cual está destinado.



Elcam Medical también pidió un **estudio de elusión de plata** de llaves de paso tratadas con varios niveles del agente antimicrobios. **El propósito de este estudio fue el determinar la cantidad de plata que elucionaría a solución salina** (igual que como se lo usa en aplicaciones IV en pacientes reales). **La prueba concluyó que la cantidad de plata que elucionó a la solución salina al pasar a través del STP B-Stop estaba por debajo del límite de detección del equipo de pruebas sensitivo (7 ppb). Por lo tanto, es seguro para el uso en humanos.**

Eficacia Microbiológica del STP B-Stop



El Método de la Prueba

La eficacia antimicrobios de la STP B-Stop de Elcam Medical fue probada contra una STP convencional de Elcam Medical.

La metodología de la prueba incluyó enjuagar la STP desde el puerto lateral y a través del puerto macho con una solución de 2 ml 95% Salina + 5% Dextrosa, 6 horas antes de la inoculación. (El racionamiento detrás de este protocolo de “pre-enjuague” fue la simulación de un dispositivo IV conectado al paciente, con la demora de la actividad de iones de plata debido a la difusión de la solución a través del dispositivo y la demora en la proliferación de los organismos).

Seis horas después del enjuague, el puerto lateral estaba inoculado con 0,03 ml de la suspensión de la bacteria (para crear un *inoculum* de aproximadamente 10^3 CFU [Unidades de Formación de Colonias], ya que la formación inicial de la colonia del *inoculum* de bacterias en pacientes hospitalizados ocurre en la tasa de $10^1 - 5 \times 10^2$ CFU) (21).

La selección de los organismos de la prueba se basó en datos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Los microorganismos escogidos (como se muestra en la tabla siguiente) compendian la mayoría de las infecciones del flujo sanguíneo que se adquieren en los hospitales.

Grupo de Bacterias de Hongos	Basado en el año	Prevalencia
Cocos de Gram positivo		
<i>Staphylococcus de Coagulase negativo</i>	1992-1999	37%
<i>Enterococcus spp.</i>	1999	13%
<i>Staphylococcus Aureus</i>	1992-1999	13%
Varas de Gram negativo		
<i>Enterobacter spp.</i>	1992-1999	5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1992-1999	4%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1992-1999	3%
<i>Escherichia coli</i>	1999	2%
Levaduras		
<i>Candida spp.</i>	1992-1999	8%
Otros		15%

El organismo representativo – *Staph aureus* (una de las bacterias más comunes en infecciones nosocomiales) – fue sometido a pruebas durante 96 horas.

Las otras bacterias fueron sometidas a pruebas durante 48 horas, basadas en la similaridad de sus estructuras con el *Staph aureus*. La *Candida albicans*, la cual representa las levaduras, también fue sometida a pruebas durante 96 horas.

El Método de Cálculo

El conteo del promedio de bacterias (en una condición dada) en las STPs B-Stop de la prueba, fue calculado en la hora T_i como siendo **A**. El conteo del promedio de bacterias (en las mismas condiciones) en las STPs de control, fue calculado en la hora T_i como siendo **B**. Se consideró que la reducción **C** para el tiempo T_i (en las mismas condiciones) fue

$$C = \text{Log B} - \text{Log A}.$$

La colección de pruebas y los resultados

Se llevaron a cabo pruebas estándares completas (las concentraciones de bacterias fueron evaluadas después de 6, 12, 24, 48, 72 y 96 horas, incluyendo la línea base/inicial de la hora "0" - y enjuagando inmediatamente después de la inoculación)

de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, representativos de cocos de Gram positivo en substratos de 95% salino y 5% dextrosa.

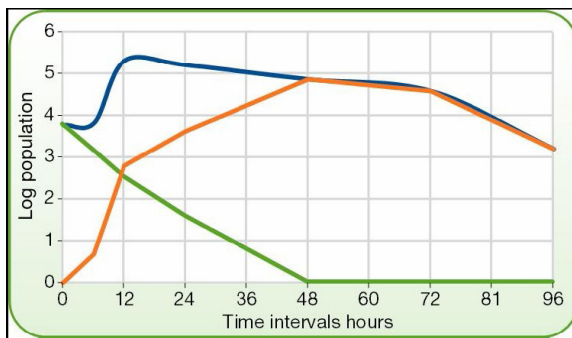
Se llevaron a cabo **pruebas repetitivas** de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 únicamente (un patógeno común), en un substrato de 95% salino y 5% dextrosa.

Las pruebas repetitivas simulan una situación clínica en la cual la llave de paso se encuentra bajo inoculación repetitiva seguida de un enjuague hacia el flujo sanguíneo.

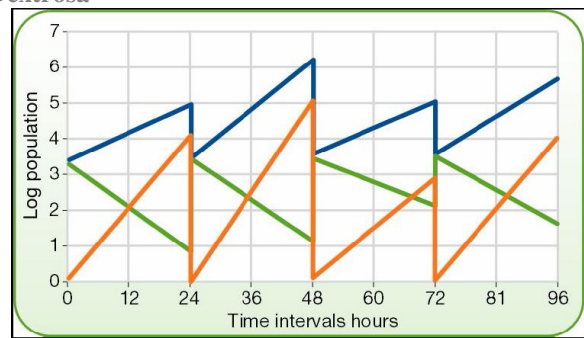
Se realizaron pruebas estándares completas de *Candida albicans* ATCC 43300, representativa de las levaduras, en un substrato de 95% salino y 5% dextrosa.

Se realizaron pruebas estándares (en intervalos de tiempo de 0 horas, 24 horas y 48 horas) de los microorganismos restantes (*Staph MRSA* ATCC 6538, *Staph epidermidis* ATCC 12228, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048) en un substrato de 95% salino y 5% dextrosa.

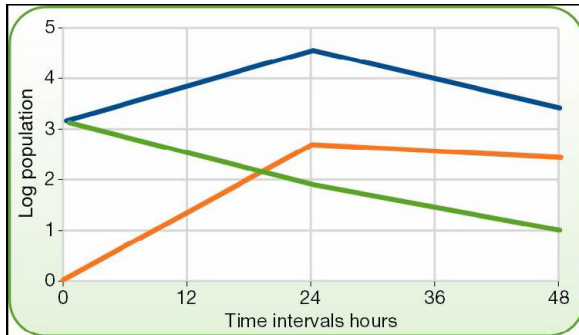
Staph aureus en 95% Salino + 5% Dextrosa



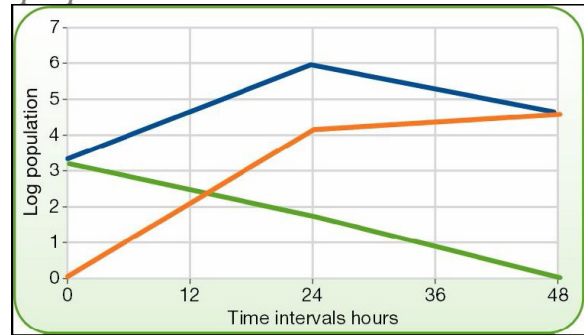
Prueba repetitiva *Staph aureus* en 95% Salino + 5% Dextrosa



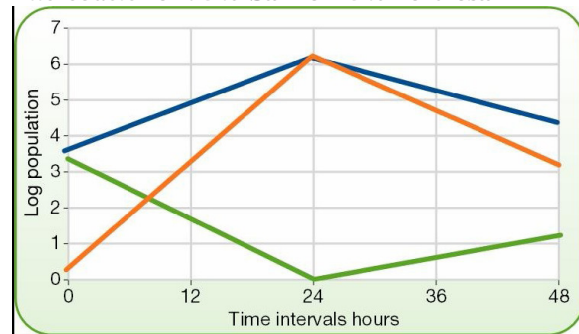
MRSA en 95% Salino + 5% Dextrosa



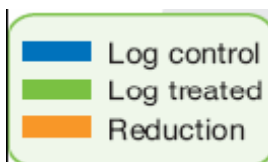
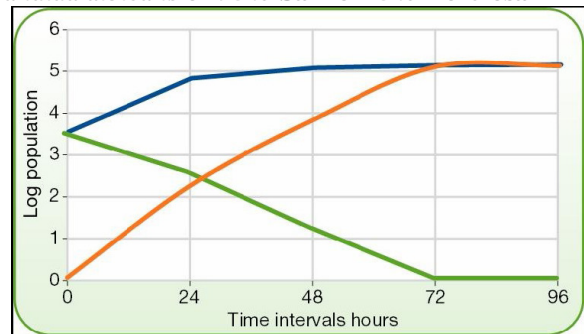
Staph epidermidis en 95% Salino + 5% Dextrosa



Enterobacter en 95% Salino + 5% Dextrosa



Candida albicans en 95% Salino + 5% Dextrosa



Conclusiones

Los resultados de las pruebas muestran que la eficacia antimicrobios de la llave de paso B-Stop de Elcam excedió los criterios de aceptación de reducción de 2 logs y en la mayoría de los casos incluso excedió la mortalidad de 3 logs (más de 99,9%), al usar una solución salina y dextrosa como sustrato. Se llegó a éste rendimiento con varios tipos de bacterias y levaduras, incluyendo *MRSA* y *Candida albicans*, que son consideradas como las fuentes más comunes de Infecciones del Flujo Sanguíneo Relacionadas con el Catéter de acuerdo al CDC. La tasa de mortalidad antes mencionada también fue alcanzada en un período de tiempo relativamente corto – menos de 24 horas – y mantenida, incluso luego de inoculaciones repetitivas (*Staph aureus*) cada 24 horas, durante 96 horas.

Tiempo de vida: La B-Stop ha sido probada en los aspectos mecánico y de eficiencia y fue aprobada para un tiempo de vida de 3 años.

Estado regulatorio:

El B-Stop recibió la autorización 510(k) y está aprobado por CE.

Referencias

- Collignon PJ. Intravascular catheter associated sepsis: a common problem. The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis. *Med J Aust* 1994;161:374-8.
- Heiselman D. Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients. *JAMA* 1994;272:1819-20.
- Norwood S, Ruby A, Civetta J, Cortes V. Catheter-related infections and associated septicemia. *Chest* 1991;99:968-75.
- Pittet P, Wendzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in mortality rates and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155:1177-84.
- O'Grady NP. Et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. CDC, 2002 Report.
- Pearson ML. Intravascular device-related infections an overview. *Am J Infect Control* 1996;24:262-93.
- Ljungman P, Hagglund H, Bhjorkstrand B, Lonnqvist B, Ringden O. Perioperative teicoplanin for prevention of Gram-positive infections in neutropenic patients with indwelling central venous

catheters: a randomized, controlled study. *Support Care Cancer* 1997;5:485-8.

8. Snyderman DR, Pober BR, Murray SA, Gorbea HF, Majka JA, Perry LK.

Predictive value of surveillance skin cultures in total parenteral nutrition-related infection. Prospective epidemiologic study using semi-quantitative cultures. *Lancet* 1982;1385-8.

9. Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 1993;167:487-90.

10. Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci in surfaces of intravenous catheters.

J Infect Dis 1982;146:479-82.

11. Sitges-Serra A, Linares J, Perez JL, Jaurrieta E, Lorente L. A randomized trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:322-5.

12. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985;9:322-5.

13. deCicco M, Chiaradia V, Veronesi A, et al. Source and route of microbial colonization of parenteral nutrition catheters. *Lancet* 1989;2:1258-61.

14. Medical Anti-Bacterial Stopcock, Business plan, Elcam Medical, June 2004.

15. McArthur et al., Stopcock Contamination in an ICU, *The American Journal of Nursing*, Jan. 1975

16. Antimicrobial/ Anti-Infective Materials, Principles, Application and devices, Technomic Publishing Co.; Inc.; 2000.

17. Edwards Lifescience: Vantex Central Venous Catheter with Oligon Material/ Evaluation of Antimicrobial Effectiveness.

18. www.arrowintl.com/products/critical_careprod_info/criticalcarevc.asp?ID=7

19. Plastics Additives & Compounding September/October 2003: Using Silver to fight microbial attack.

20. Anti Microbial property- draft summary/ ELCAM PLASTIC/ R&D and Engineering Department/ 11.2002.

21. Tebbs S.E., Trend V, & Elliot T.S.J., The potential Reduction of Microbial Contamination of Central Venous Catheters, *Journal of Infection* (1995)30, 107-113 pg. 110.