

Taurolidina para prevenir infecciones asociadas a catéter venoso central en niños con insuficiencia intestinal: experiencia preliminar en un hospital terciario chileno

Taurolidine for the prevention of catheter-related infections in children with intestinal insufficiency: preliminary experience in a Chilean tertiary hospital

Macarena Jordán P¹, César Haro² y Alexa Puchi³

¹Becada de Neonatología, Universidad de Valparaíso. Chile.

²Hospital Carlos van Buren, Universidad de Valparaíso.

³Hospital Gustavo Fricke, Universidad de Valparaíso, Universidad Andres Bello, Viña del Mar.

Establecimiento donde se realizó el trabajo: Servicio de Pediatría del Hospital Gustavo Fricke.

Declaración de conflictos de interés. En 2015 M. Jordán visitó la empresa Tauropharm en busca de las muestras médicas de Taurolock® que fueron empleadas en este trabajo, costeadando la empresa la mitad de su pasaje a Alemania.

Fuente de financiamiento Las ampollas de Taurolock® fueron donadas por el fabricante.

Recibido: 16 de febrero de 2020 (segunda versión: 23 de noviembre de 2020) / Aceptado: 26 de noviembre de 2020

Resumen

Introducción: Taurolidina es una molécula con propiedades anti-endotóxicas, antimicrobianas y anti-inflamatorias, que inhibe la adhesión bacteriana, lo que ha permitido usarla como terapia de sellado en catéter venoso central de larga duración (CVC) para prevenir infecciones del torrente sanguíneo asociadas a CVC (ITS-CVC). **Objetivo:** Dar a conocer una experiencia preliminar, la primera en Chile, con taurolidina como terapia de sellado para prevenir ITS-CVC y reportar su eficacia. **Método:** Se instiló una solución en base a taurolidina en el CVC de tres niños con insuficiencia intestinal, dependientes de alimentación parenteral, atendidos en un hospital terciario de la Región de Valparaíso, y se comparó la tasa de ITS-CVC antes y después de su uso mediante un análisis retrospectivo. **Resultados:** en los dos pacientes que iniciaron terapia de sellado inmediatamente después de instalado el CVC, la tasa de ITS-CVC se logró llevar a cero, mientras que, en el tercero, portador de un CVC instalado 9 meses antes, con ITS-CVC recurrentes, un nuevo episodio de ITS-CVC obligó a suspender la profilaxis. **Conclusiones:** La terapia de sellado con solución en base a taurolidina previno las ITS-CVC cuando ésta se inició al momento de instalarse el CVC, no así en un CVC antiguo con ITS-CVC recurrentes.

Palabras clave: taurolidina; infección asociada a catéter venoso central; control y prevención; nutrición parenteral.

Abstract

Background: Taurolidine is a molecule with anti-endotoxic, antimicrobial and anti-inflammatory properties that inhibits bacterial adhesion, allowing for its use as lock therapy for the prevention of catheter-related bloodstream infections (CRBSI) in long-term central venous catheters (CVC). **Aim:** To report a preliminary experience, the first one in Chile, using lock therapy with taurolidine for the prevention of CRBSI and to report its efficacy. **Method:** A taurolidine-based solution was instilled in the CVC of three children with intestinal insufficiency dependent on parenteral nutrition, attended in a Chilean tertiary hospital, and the rate of CRBSI before and after its use was compared in retrospect. **Results:** In the two patients who started lock therapy immediately after the installation of their CVC, the rate of CRBSI was brought to zero, whereas in the third patient, who had a 9 months-old CVC with a recurrent CRBSI history, an intercurrent CRBSI forced discontinuation of the prophylaxis. **Conclusions:** Lock therapy with a taurolidine-based solution prevented CRBSIs when it was begun immediately after installing the CVC, in contrast with an old CVC with a history of recurrent CRBSIs.

Keywords: taurolidine; catheter-related infection; control and prevention; parenteral nutrition.

Correspondencia a:

Macarena Jordán Puelma
m.jordanpuelma@gmail.com

Introducción

Algunos pacientes con insuficiencia intestinal crónica dependen de alimentación parenteral (ALPAR) prolongada, la que debe ser administrada a través de un catéter venoso central (CVC) de larga duración, exponiéndose al riesgo de experimentar la complicación más prevalente en este grupo: una infección del torrente sanguíneo asociada a CVC (ITS-CVC)^{1,2}

En pacientes pediátricos dependientes de ALPAR, las ITS-CVC prolongan la estadía hospitalaria, facilitan el desarrollo de trombosis intravascular, endocarditis y sepsis, y determinan la pérdida paulatina de los accesos vasculares^{3,4}. Las tasas chilenas de ITS-CVC informadas en 2018 por el Ministerio de Salud para estos pacientes alcanzan a 1,12 y 0,99 por 1.000 días-CVC en adultos y niños, respectivamente, y siguen siendo la principal complicación⁵, mientras que las cifras internacionales en niños varían entre 1,3 y 10,2 episodios por 1.000 días-CVC⁶. La tasa de ITS-CVC del centro hospitalario reportada durante el periodo de esta experiencia fue de 8,58 por 1.000 días-CVC.

La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (Infectious Disease Society of America, IDSA) sugiere terapia de sello con antimicrobianos como profilaxis de esta complicación en caso que sea recurrente⁷ y el consenso de la Sociedad Chilena de Infectología⁸ se manifiesta en contra del uso de antimicrobianos en las soluciones para terapia de sellado por el potencial desarrollo de resistencia.

Taurolidina⁹ es un antiséptico biocida derivado del aminoácido taurina cuyos metabolitos activos (taurultam y taurinamida) le confieren actividad antibacteriana y antifúngica de amplio espectro¹⁰ gracias a la interacción de sus grupos metilol con la pared. Evita la formación de biopelículas de varias especies microbianas sin inducir resistencia¹¹⁻¹⁵ y, si bien el efecto sobre el desarrollo y la progresión de la biopelícula no ha sido bien dilucidado, su actividad anti-colonización se observa en la reducción de la carga bacteriana en poblaciones planktónicas y biopelículas jóvenes, por lo tanto, sería útil en la prevención de ITS-CVC más que en su tratamiento^{16,17} con la ventaja que sus efectos adversos son leves y pasajeros (sabor desagradable, irritación local)^{18,19}. La experiencia con etanol al 70% como terapia de sellado profiláctica ha sido buena²⁰ y al igual que taurolidina, es un antiséptico de amplio espectro que penetra y esteriliza biopelículas sin provocar resistencia. Sin embargo, sus efectos adversos (precipitación de proteínas plasmáticas²¹, daño estructural del CVC^{22,23}, mayor probabilidad de oclusión y probable exposición sistémica) se asocian a abandono del tratamiento por lo que no es una alternativa ideal.

Taurolidina se comercializa en Europa y Medio Oriente en diversas formas farmacéuticas a una concentración

del 1,34% asociada a citrato al 4% (en ampollas de 3 y 5 ml y vial de 10 ml), heparina (100 UI/ml y 500 UI/ml) o urokinasa, para CVC de hemodiálisis, quimioterapia y ALPAR. En numerosos estudios de cohortes se observa una reducción en la incidencia de ITS-CVC en pacientes con ALPAR luego de usar taurolidina como terapia de sello, con resultados variables según el estado del paciente y del CVC (Tabla 1)²⁴⁻³⁵, lo que ha sido refrendado por estudios clínicos randomizados^{36,37}, siempre y cuando se use en pacientes con ITS-CVC recurrentes³⁸⁻⁴⁰ y desde el momento en el que el CVC es instalado⁴¹.

El objetivo de esta publicación es dar a conocer una experiencia preliminar chilena con este antiséptico para prevenir ITS-CVC en pacientes pediátricos usuarios de ALPAR prolongada y reportar su eficacia.

Material y Métodos

Se incluyó a tres de los cuatro pacientes internados en el Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Gustavo Fricke durante los años 2016 y 2017 que cumplían con los siguientes criterios: patología primariamente digestiva, dependientes de ALPAR prolongada, portación de CVC de larga duración y riesgo de agotamiento de accesos venosos centrales (antecedente de ITS-CVC con recambio obligado de CVC y trombosis de 2 ó más accesos venosos centrales confirmados por ecotomografía doppler). Esta intervención fue propuesta por el equipo tratante como medida de rescate, autorizada por el jefe de Servicio, Comité de Farmacia y la Subdirección Médica del Hospital. Se contó además con el consentimiento informado del tutor responsable de cada paciente. El único criterio de exclusión fue el antecedente de alergia conocida a taurolidina o citrato. Hubo un paciente que, si bien cumplía los criterios de inclusión, fue excluido por no tener el consentimiento de sus tutores.

Cuando se realizó esta experiencia, taurolidina no se comercializaba en Chile, por lo que se contactó al laboratorio fabricante de Taurolock® (taurolidina al 1,34% + citrato al 4%) en Alemania, solicitando apoyo para uso de rescate en estos pacientes. Taurolock® fue ingresado a Chile como donación y se solicitó al Instituto de Salud Pública (ISP) una declaración de situación regulatoria de dispositivos médicos, ya que este producto corresponde a un dispositivo médico de categoría III sin control sanitario en el país, por lo que su calidad depende exclusivamente del fabricante.

Se elaboró un protocolo local con una hoja de registro, siguiendo las especificaciones del fabricante y adaptando la instilación de taurolidina a la modalidad de ALPAR de cada paciente, según horas de infusión diaria y tiempo de ciclado (Anexos 1 y 2).

El periodo de vigilancia de ITS-CVC se inició al

Tabla 1. Estudios con taurolidina en la prevención de ITS-CVC en pacientes con ALPAR

Referencia/ año	Tipo de estudio	Pacientes	Tasa de ITS-CVC sin y con TST		p
Trivic ³⁹ 2020	Cohorte retrospectiva	48 niños	0,48	2,35	0,007
Wouters ³¹ 2019	Cohorte retrospectiva	270 adultos	1,58	0,6	0,02
Clark ³⁵ 2019	Cohorte retrospectiva	19 niños	5,5	0,5	< 0,001
Wouters ⁴¹ 2018	Randomizado doble-ciego	73 adultos	1,49	0,29	0,009*
Merras-Salmio ³² 2018	Cohorte retrospectiva	100 niños	1,44	0,63	< 0,001
Arnorriaga Rodríguez ³³ 2018	Cohorte retrospectiva	13 adultos	3,12	0,76	0,0058
Lambe ³⁴ 2018	Cohorte prospectiva	126 niños	0,89	0,25	0,006
Tribler ³⁶ 2017	Randomizado doble-ciego	41 adultos	1	0	0,005
Hulshof ²⁶ 2017	Cohorte retrospectiva	7 niños	12,7	4,3	0,018
Klek ³⁸ 2015	Randomizado controlado	30 adultos	0,3 y 0,4	0 y 0,3	1
Olthof ¹⁰ 2014	Retrospectivo	212 adultos	1,1	0,2	< 0,001
Saunders ²⁵ 2014	Retrospectivo	22 adultos	5,7	1	< 0,001
Al-Amin ²⁸ 2013	Cohorte retrospectiva	9 adultos	6,4	0	0,004
Touré ²⁴⁵ 2012	Cohorte retrospectiva	15 adultos	6,6	1,1	< 0,001
Bisseling ³⁷ 2010	Randomizado controlado	30 adultos	2	0,2	0,008
Jurewitsch ²⁹ 2005	Cohorte retrospectiva	7 adultos	10,8	0,8	0,0156

ITS-CVC, infección de torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central; TST, terapia de sellado con taurolidina. *grupo en el que se usó taurolidina desde que se instaló el CVC.

instalar la terapia de sellado y se prolongó hasta la suspensión de la ALPAR o hasta desarrollar una ITS-CVC. Los pacientes mantuvieron sus controles de acuerdo con sus patologías de base.

Para evaluar la eficacia del procedimiento, se comparó las tasas de ITS-CVC antes y después de usar la solución de taurolidina para cada paciente por separado, utilizando como método estadístico la prueba de McNemar para muestras relacionadas, definiendo como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. La hipótesis de trabajo fue que el uso de taurolidina reduciría significativamente la tasa de ITS-CVC.

Resultados

Paciente 1

Varón de 3 años, dependiente de ALPAR desde el período neonatal por una atresia yeyunal con resección yeyunal parcial y pseudo-obstrucción intestinal crónica, complicadas por ITS-CVC recurrentes. Después de un año con ALPAR domiciliaria, y tras instalar CVC de larga duración con reservorio subcutáneo, se inició terapia de sellado con solución de taurolidina (Tabla 2). El paciente recibía ALPAR por 72 h continuas una vez a la semana

y al finalizar la infusión se instilaba la terapia de sellado que permanecía 96 h en el CVC (hasta el próximo ciclo de ALPAR). Durante los 18 meses que recibió terapia de sellado, la tasa de ITS-CVC se redujo considerablemente (tasa de 9,4/1.000 a 0/1.000; $p < 0,001$). Sin embargo, debido a una trombosis, hubo que retirarle el CVC, agotándose los accesos venosos. Esta complicación obligó a adecuar los esfuerzos terapéuticos a su patología de base, lo que culminó con su fallecimiento por una desnutrición progresiva.

Paciente 2

Varón de 2 años 10 meses, dependiente de ALPAR, producto de una enfermedad neurodegenerativa con hipotonía y dismotilidad intestinal crónica. Luego de presentar ITS-CVC recurrentes, se instaló un CVC tunelizado e inició terapia de sellado con solución de taurolidina. El paciente recibía ALPAR total domiciliaria, diaria y ciclada. Se le instiló solución de taurolidina dos veces por semana, permaneciendo en el CVC durante 8 h cada vez. Tras 6 meses con este esquema, no presentó ITS-CVC (Tabla 2). Esto facilitó el progreso con la alimentación enteral, permitiendo el destete de la ALPAR. La tasa de ITS-CVC se redujo significativamente tras iniciar terapia de sellado (tasa de 13/1.000 a 0/1.000; $p = 0,001$).

Tabla 2. Modalidad de uso de terapia de sellado con taurolidina por paciente e historial bacteriológico

Paciente	1	2	3
Edad al inicio de TST	3 años	2 años 10 meses	1 año 2 meses
Tipo de CVC	Port-a-cath®	Powerline®	Powerline®
Material del CVC	Titanio y silicona	Poliuretano	Poliuretano
Latencia inicio de TST	Sin latencia	Sin latencia	9 Meses
Días por semana con ALPAR	3	7	7
Modalidad de TST (frecuencia, duración)	1 v/sem, 4 días	2 v/sem, 8 horas	1 v/sem, 6 h
Tasa de ITS-CVC pre-TST	9,4	13	4,1
Bacterias aisladas en ITS-CVC (nº de episodios)	<i>Enterobacteriaceae</i> (5)* <i>Staphylococcus aureus</i> (2)* <i>Streptococcus grupo viridans</i> (1)* <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> (1)*	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> (2)* <i>Streptococcus grupo viridans</i> (2)*	<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> (1)* <i>Staphylococcus aureus</i> (1)**
Tasa de ITS-CVC post-TST	0	0	22
p [#]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Duración de TST	18 meses	6 meses	1,5 meses

TST: terapia de sellado con taurolidina. ALPAR: alimentación parenteral. CVC: catéter venoso central. ITS-CVC: infecciones del torrente sanguíneo asociadas a CVC. v/sem: veces por semana. [#]Prueba de McNemar para muestras relacionadas, significancia estadística si p < 0,05. *Episodio de ITS-CVC previo al inicio de TST. **Episodio de ITS-CVC tras inicio de TST.

Paciente 3

Varón de 14 meses, dependiente de ALPAR total debido a una gastrosquisis y atresia de intestino delgado, con resección intestinal masiva en el periodo neonatal, anastomosis duodeno-colónica e intestino ultra-corto secundario, complicado con ITS-CVC recurrentes. Se le instaló un CVC tunelizado a los 4 meses de edad y tras 9 meses de uso y una ITS-CVC tratada sin retiro del CVC, se inició terapia de sellado con solución de taurolidina mientras recibía ALPAR domiciliaria. Se le instiló terapia de sellado en medio hospitalario una vez por semana con 6 h de permanencia en el CVC (Tabla 2). Luego de 6 semanas presentó una ITS-CVC, por lo que se suspendió la terapia de sellado. A diferencia de los 2 pacientes anteriores, en este caso la tasa de ITS-CVC aumentó significativamente (de 4,1/1.000 a 22/1.000; p = 0,001).

Ninguno de los tres pacientes tenía antecedente de haber usado otro tipo de terapia de sellado profiláctica. No se reportaron efectos adversos.

Discusión

Taurolidina tiene ventajas sobre los antimicrobianos y el etanol como base para una solución de terapia de sellado debido a que no induce resistencia⁴² y no genera efectos adversos significativos. En algunas revisiones sistemáticas⁴³⁻⁴⁶ la han destacado como una sustancia prometedora, en particular para pacientes con ITS-CVC recurrentes.

Antes de la intervención profiláctica, la tasa de ITS-CVC de los casos presentados era mucho mayor que la descrita a nivel nacional. Esto se debe, en parte, a que los CVC usados para administrar ALPAR son muy susceptibles de contaminarse a pesar de las medidas preventivas adoptadas por quienes los instalan y manipulan.

Lo observado en esta serie preliminar concuerda con lo publicado en otras comunicaciones retrospectivas de pacientes con ALPAR domiciliaria donde se mencionan reducciones notorias de las tasas de ITS-CVC cuando se empieza a usar taurolidina en un CVC recién instalado: 10,8 a 0,8 (Jurewitsch y cols.) 5,71 a 0,99 (Saunders y cols.) 6,39 a 0 (Al-Amin y cols.) y 1,49 a 0,29/1.000 días-CVC (Wouters y cols.). Saunders y cols., proponen criterios para usar taurolidina en estos pacientes y el más categórico corresponde al antecedente de ITS-CVC recurrente, definida como dos o más episodios en 12 meses. En la serie retrospectiva de Hulshof y cols., la tasa bajó de 12,7 a 4,3 ITS-CVC/1.000 días-CVC en un grupo de 7 niños, y 3 de ellos no tuvieron más ITS-CVC y en la serie de Chu y cols., se reemplazó heparina por taurolidina en 19 niños con CVC tipo Hickman y la tasa de ITS-CVC cayó de 8,6 a 1,1/1.000 días-CVC. En nuestra experiencia, los dos casos en los que el éxito de la terapia de sellado fue evidente, ésta se inició en un CVC recién instalado, con una reducción de un promedio de 11,2 a 0/1.000 días-CVC. Lograr el objetivo de reducir, e incluso impedir, las ITS-CVC es muy relevante en

niños que por su patología de base requieren un CVC de larga duración para sobrevivir, como son los niños con ALPAR prolongada por insuficiencia intestinal, considerados como pacientes con alto riesgo de presentar una ITS-CVC⁴⁷. Esta condición contribuye a aumentar significativamente su morbi-mortalidad, estadía hospitalaria y en unidad de paciente crítico, generando así altos costos asociados.

Si bien en la experiencia reportada el uso de taurolidina no implicó costos, el valor comercial del producto no es elevado. Esto, junto a la seguridad y efectividad reportadas, también observadas en nuestro estudio, hacen que sea una herramienta profiláctica de gran utilidad en pacientes dependientes de un CVC de larga duración.

A pesar del contenido de citrato al 4% en la solución empleada, uno de los CVC presentó una trombosis que no se logró permeabilizar. El origen de esta complicación es multifactorial y se puede atribuir a la historia natural de un CVC de larga duración en pacientes crónicos multipuncionados, que también se usa para tomar muestras sanguíneas, como sucedía en el paciente 1. Para el CVC en el que la profilaxis con taurolidina fue secundaria en lugar de primaria (se había instalado hacía 9 meses y había sufrido una ITS-CVC tratada, sin retiro de catéter), el fracaso puede atribuirse a la formación de biopelículas en el lumen, circunstancia en la que cualquier profilaxis pierde efectividad.

Conclusiones

En esta serie de tres casos, la terapia de sellado con solución de taurolidina resultó ser una medida eficaz para reducir las ITS-CVC en pacientes pediátricos usuarios de ALPAR prolongada, sólo cuando ésta se inició en un CVC recién instalado. Se deben realizar estudios con un mayor número de casos, idealmente multicéntricos, para evaluar su uso en la prevención de ITS-CVC en este grupo de pacientes y sus efectos a largo plazo en la morbi-mortalidad y en el gasto en salud.

Nota al margen de conflicto de interés: La autora Macarena Jordán Puelma declara que al momento de realizar el protocolo de trabajo para el uso de taurolidina en el Hospital Dr. Gustavo Fricke entre los años 2016-2017 no tenía conflicto de interés alguno que declarar. Desde el año 2018 es la representante de Tauropharm en Chile y está a cargo de la importación, distribución y venta del producto.

Agradecimientos: a los equipos de infectología y enfermería del Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Gustavo Fricke y al equipo de farmacia del hospital, todos ellos facilitadores de la experiencia realizada y a Tauropharm por la donación de Taurolock®.

Anexo 1. Protocolo institucional para uso de taurolidina Descripción del procedimiento

1. Luego de terminada la infusión de ALPAR, instilar taurolidina al 1,34% + citrato al 4% (Taurolock®) en el lumen de los CVC tunelizados de larga duración tipo Broviac o Port-a-cath.
2. Lavar con solución salina fisiológica estéril (NaCl 9‰) = 10-20 ml, según edad y peso de paciente e instilar el volumen adecuado de Taurolock® en el CVC, según su tamaño y el tamaño de su reservorio más un 10% de margen más el volumen calculado según el Gripper (ej. 0,7 ml + 10%, total 0,77 ml + volumen Gripper).
3. La terapia de sello debe permanecer en el lumen del CVC al menos durante 4 horas.
4. Al reutilizar el CVC, aspirar el volumen de taurolidina instilado, lavar nuevamente con solución fisiológica estéril (10 ml) y conectar la ALPAR. Si no se logra aspirar el volumen infundido de Taurolock®, infundirlo muy lentamente, a no más de 1 ml cada 3 segundos (20 ml/min) y observar la aparición de eventos adversos atribuidos al citrato (se ha descrito sabor metálico y parestesias leves al infundir Taurolock®). Si el CVC nunca antes tuvo terapia de sellado, podrían pasar endotoxinas bacterianas al torrente sanguíneo, por lo que hay que estar atento a alza térmica, taquicardia o una reacción alérgica.
5. El procedimiento se llevará a cabo por personal de enfermería entrenado.
6. Durante cada manipulación del CVC, implementar el paquete de medidas de prevención (*bundle*) de infecciones para estos dispositivos, que forma parte de las normas de IAAS del Hospital Dr. Gustavo Fricke, de amplia difusión y conocidas por el personal de enfermería.
7. La enfermera que ejecuta el procedimiento debe anotarlo en la hoja de registro (anexo 2).

Anexo 2

Hoja de Registro
 Nombre del paciente:
 Edad:
 RUT:
 Diagnóstico principal:
 CVC tipo:
 Fecha de instalación:
 Volumen de reservorio = VR:
 Volumen de sello calculado VRC = (VR + 10%) + volumen Gripper:

A continuación, se presenta un cuadro por cada terapia de sello que se realice. Se deben registrar los datos en el momento de la infusión de la terapia de sello con fecha, hora, ciclo vital, volumen infundido y sus observaciones. En la segunda fila de la tabla deben anotarse los datos del retiro de terapia de sellado, fecha, hora y volumen retirado. Debe registrar si el CVC no refluye. Al no refluir, se estaría infundiendo la terapia de sellado, lo cual debe realizarse en forma lenta, no más de 1 ml cada 3 segundos y observar la presencia de efectos adversos (ej. reacción alérgica).

Fecha y hora de inserción y retiro	Ciclo vital pre infusión/retiro	Volumen infundido/retirado	Ciclo vital post infusión/retiro	Responsable de la inserción/retiro	Observaciones

Referencias bibliográficas

- 1.- Nader E, Lambe C, Talbotec C, Pigneur B, Lacaille F, Garnier-Lengliné H, et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: report of a single center. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 1327-36. doi: 10.3945/ajcn.115.121756.
- 2.- Diamanti A, Conforti A, Panetta F, Torre G, Candusso M, Bagolan P, et al. Long-term outcome of home parenteral nutrition in patients with ultra-short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 438-42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000242.
- 3.- Goudie A, Dynan L, Brady P W, Rettiganti M. Attributable cost and length of stay for central line-associated bloodstream infections. *Pediatrics.* 2014; 133 (6): e1525-32. doi: 10.1542/peds.2013-3795.
- 4.- Rodrigues A F, van Mourik I D, Sharif K, Barron D J, de Giovanni J V, Bennett J, et al. Management of end-stage central venous access in children referred for possible small bowel transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42 (4): 427-33. doi: 10.1097/01.mpg.0000215311.71040.89.
- 5.- Otaíza F, Orsini M, Pohlenz M, et al. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2018, Ministerio de Salud, Departamento de Calidad y Seguridad de la Atención, Programa Control de IAAS. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/08/INFORME-DE-VIGILANCIA-DE-IAAS-2018.pdf>.
- 6.- Fullerton B, Hong C R, Jaksic T. Long term outcomes of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg.* 2017; 26 (5): 328-35. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.006
- 7.- O'Grady N, Alexander M, Burns L, Patchen Dellinger E, Garland J, Heard S O, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 52 (9): e162-e193 doi: 10.1093/cid/cir257.
- 8.- Contreras L, Calvo M, Segovia E, Luppi M, Barriga F. Consenso: tratamiento de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales. *Rev Chil Infect.* 2003; 20 (1): 70-5. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003000100008>.
- 9.- Haro C. Taurolidine, an antiseptic for the prevention of central venous catheter-related infections. *Rev Chilena Infectol.* 2019; 36 (4): 414-20. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000400414>.
- 10.- Olthof E D, Nijland R, Gülich A F, Wanten G J A. Microbiocidal effects of various taurolidine containing catheter lock solutions. *Clin Nutr.* 2015; 34 (2): 309-14. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.023.
- 11.- Olthof E D, Rentenaar R J, Rijs A J M M, Wanten G J A. Absence of microbial adaptation to taurolidine in patients on home parenteral nutrition who develop catheter related bloodstream infections and use taurolidine locks. *Clin Nutr* 2013; 32: 538-42. doi: 10.1016/j.clnu.2012.11.014.
- 12.- Visek J, Ryskova L, Safranek R Lasticova M, Vladimir Blaha V. In vitro comparison of efficacy of catheter locks in the treatment of catheter related blood stream infection. *Clin Nutr ESPEN.* 2019; 30: 107-12. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.01.010.
- 13.- Luther M K, Mermel L A, LaPlante K L. Comparison of ML8-X10 (a prototype oil-in-water micro-emulsion based on a novel free fatty acid), taurolidine/citrate/heparin and vancomycin/heparin antimicrobial lock solutions in the eradication of biofilm-producing staphylococci from central venous catheters. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69 (12): 3263-7. doi: 10.1093/jac/dku281.
- 14.- Gabriel J A. Catheter lock solutions to prevent CVAD-related infection. *Br J Nurs.* 2020; 29 (3): S25-S29. doi: 10.12968/bjon.2020.29.3.S25.
- 15.- Daoud D C, Wanten G, Joly F. Antimicrobial locks in patients receiving home parenteral nutrition. *Nutrients.* 2020; 12 (2): 439. doi: 10.3390/nu12020439.
- 16.- Shah C B, Mittelman M W, Costerton J W, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1674-9. doi: 10.1128/aac.46.6.1674-1679.2002.
- 17.- Droste J C, Jeraj H A, MacDonald A, Farrington K. Stability and in vitro efficacy of antibiotic-heparin lock solutions potentially useful for treatment of central venous catheter-related sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 849e55. doi: 10.1093/jac/dkg179.
- 18.- Gudiol C, Nicolae S, Royo-Cebrecos C, Aguilar-Guisado M, Montero I, Martín-Gandul C et al. Administration of taurolidine-

- citrate lock solution for prevention of central venous catheter infection in adult neutropenic haematological patients: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial (TAURCAT). *Trials*. 2018; 19 (1): 264. doi: 10.1186/s13063.
- 19.- Gong L, Greenberg H E, Perhach J L Waldman S A, Kraft W K. The pharmacokinetics of taurolidine metabolites in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47: 697-703. doi: 10.1177/0091270007299929.
- 20.- Mouw E, Chessman K, Leshner A, Tagge T. Use of an ethanol lock to prevent catheter-related infections in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2008; 43 (6): 1025-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.026.
- 21.- Slobbe L, Doorduyn J K, Lugtenburg P J, El Barzouhi A, Boersma E, van Leeuwen W B, et al. Prevention of catheter-related bacteremia with a daily ethanol lock in patients with tunneled catheters: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2010; 5 (5): e10840. doi: 10.1371/journal.pone.0010840.
- 22.- Mermel L A, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (10): 2611-9. doi: 10.1093/jac/dku182.
- 23.- Niyyar V D, Lok C E. Pros and cons of catheter lock solutions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22 (6): 669-74. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365ba53.
- 24.- Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud D, et al. Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr*. 2012; 31 (4): 567-70. doi: 10.1016/j.clnu.2012.01.001.
- 25.- Saunders J, Naghibi M, Leach Z, Parsons C, King A, Smith T, et al. Taurolidine locks significantly reduce the incidence of catheter-related blood stream infections in high-risk patients on home parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69 (2): 282-4. doi: 10.1038/ejcn.2014.32.
- 26.- Hulshof E C, Hanff L M, Olieman J, de Vette S, Driessen G, Meeussen C, et al. Taurolidine in pediatric home parenteral nutrition patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (2): 233-35. doi: 10.1097/INF.0000000000001404.
- 27.- Chu H P, Brind J, Tomar R, Hill S. Significant reduction in central venous catheter-related bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with taurolidine line lock. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (4): 403-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825bb0ae.
- 28.- Al-Amin A H, Sarveswaran J, Wood J M, Burke D A, Donnellan C F. Efficacy of taurolidine on the prevention of catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition. *J Vasc Access*. 2013; 14 (4): 379-82. doi: 10.5301/jva.5000168.
- 29.- Jurewitsch B, Jeejeebhoy K N. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr*. 2005; 24 (3): 462-5. doi: 10.1016/j.clnu.2005.02.001.
- 30.- Abi Nader E, Lambe C, Talbotec C, Bénédicte Pigneur B, Lacaille F, Garnier-Lengliné H, et al. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: report of a single center. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103: 1327-36. doi: 10.3945/ajcn.115.121756.
- 31.- Wouters Y, Roosenboom B, Causevic E, Kievit W, Groenewoud H, Wanten GJA. Clinical outcomes of home parenteral nutrition patients using taurolidine as catheter lock: a long-term cohort study. *Clin Nutr*. 2019; 38 (5): 2210-8. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.020.
- 32.- Merras-Salmio L, Mutaten A, Ylinen E, Risto Rintala R, Antti Koivusalo A, Pakarinen M P. Pediatric intestinal failure: the key outcomes for the first 100 patients treated in a national tertiary referral center during 1984-2017. *J Parenter Enteral Nutr*. 2018; 42 (8): 1304-13. doi: 10.1002/jpen.1164.
- 33.- Arnorriaga Rodríguez M, Pérez de Ciriza Cordeu M, Cambor Álvarez M, Bretón Lesmes I, Motilla de la Cámara M, Velasco Gimeno C, et al. Clinical and economic impact of the taurolidine lock on home parenteral nutrition. *Nutr Hosp*. 2018; 35 (4): 761-6. doi: 10.20960/nh.1748.
- 34.- Lambe C, Poisson C, Talbotec C, Goulet O. Strategies to reduce catheter-related bloodstream infections in pediatric patients receiving home parenteral nutrition: the efficacy of taurolidine-citrate prophylactic-locking. *J Parenter Enteral Nutr*. 2018; 42 (6): 1017-25. doi: 10.1002/jpen.1043.
- 35.- Clark J E, Graham N, Kleidon T, Ullman A. Taurolidine-citrate line locks prevent recurrent central line-associated bloodstream infection in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38 (1): e16-e18. doi: 10.1097/INF.00000000000002191.
- 36.- Tribler S, Brandt C F, Petersen A H, Petersen J H, Fuglsang K A, Staun M, et al. Taurolidine-citrate-heparin lock reduces catheter-related bloodstream infections in intestinal failure patients dependent on home parenteral support: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106 (3): 839-48. doi: 10.3945/ajcn.117.158964.
- 37.- Bisseling T M, Willems M C, Versleijen M W, Hendriks J C, Vissers R K, Wanten G J. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr*. 2010; 29 (4): 464-8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.005.
- 38.- Klek S, Szczepanek K, Hermanowicz A, Galas A. Taurolidine lock in home parenteral nutrition in adults: results from an open-label randomized controlled clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39 (3): 331-5. doi: 10.1177/0148607114525804.
- 39.- Trivic I, Misak Z, Kerman V, Prlic H, Kolaček S, Hojsak I. Central catheter-related bloodstream infection rates in children on home parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70 (3): e59-e62. doi: 10.1097/MPG.0000000000002559.
- 40.- Reitzel R A, Rosenblatt J, Chافتari A M, Raad I I. Epidemiology of infectious and noninfectious catheter complications in patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43 (7): 832-51. doi: 10.1002/jpen.1609.
- 41.- Wouters Y, Theilla M, Singer P, Tribler S, Jeppesen P B, Pironi L, et al. Randomised clinical trial: 2% taurolidine versus 0,9% saline locking in patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48 (4): 410-22. doi: 10.1111/apt.14904.
- 42.- Olthof E D, Versleijen M W, Huisman-de Waal G, Feuth T, Kievit W, Wanten G J A. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *Plos ONE*. 2014; 9 (11): e111216. doi: 10.1371/journal.pone.0111216.
- 43.- Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, Biffi R, Lamperti M 4, Dal Molin A, et al. Evidence-based criteria for the choice and the clinical use of the most appropriate lock solutions for central venous catheters (excluding dialysis catheters): a GAVeCeLT consensus. *J Vasc Access*. 2016; 17 (6): 453-64. doi: 10.5301/jva.5000576.
- 44.- Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters--an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (2): 471-6. doi: 10.1093/ndt/gfl606.
- 45.- Liu Y, Zhang A Q, Cao L, Xia H T, Ma J J. Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e79417. doi: 10.1371/journal.pone.0079417.
- 46.- Wouters Y, Causevic E, Klek S, Groenewoud H, Wanten G J A. Use of catheter lock solutions in patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review and individual-patient data meta-analysis. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 (7): 1198-1209 doi: 10.1002/jpen.1761
- 47.- Hecht S, Ardura M, Yildiz V, Ouellette C P. Central venous catheter management in high risk children with blood stream infections. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 17-22. doi: 10.1097/INF.0000000000002495.