



# Taurolidina, un antiséptico para la prevención de infecciones asociadas a catéter venoso central

César Haro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Carlos van Buren, Universidad de Valparaíso, Chile.

Sin conflictos de interés a declarar.  
Sin fuente de financiamiento externa.

Recibido: 8 diciembre de 2017  
Aceptado: 23 de mayo de 2019

Correspondencia a:  
César Haro  
cesar.haro.schaper@gmail.com

## Taurolidine, an antiseptic for the prevention of central venous catheter-related infections

Taurolidine is a broad-spectrum antiseptic used as lock therapy solution in adult and pediatric patients with long term central venous catheters (CVC) for the prevention of catheter related bloodstream infections (CRBSI). Taurolidine doesn't induce the resistant development and has only minor and brief side effects, which makes it an alternative both as a lock therapy and for the prevention of CRBSI in this group of patients.

**Key words:** Taurolidine; catheter-related bloodstream infection; prevention; lock therapy.

**Palabras clave:** Taurolidina; infección asociada a catéter venoso central; prevención; terapia de sellado.

## Introducción

Taurolidina es un compuesto antibacteriano, antifúngico y antiparasitario de amplio espectro<sup>1-4</sup> que actúa como antiséptico biocida sobre microorganismos en crecimiento planctónico o biopelícula<sup>5-7</sup> sin inducir resistencia gracias a su mecanismo de acción único.

Es una molécula estable, aunque de vida media corta, que en medio acuoso se metaboliza a taurina, dióxido de carbono y agua. Sus metabolitos activos son taurultam y taurinamida, cuyos grupos metilol interactúan con la pared bacteriana (Figura 1), interfiriendo con la adhesión<sup>8</sup> y desnaturalizando al lípido A del lipopolisacárido de forma irreversible<sup>9</sup>, lo que le confiere efecto antiendotóxico.

En sus comienzos se usó para prevenir las infecciones y el shock endotóxico en las peritonitis<sup>10</sup>. En la actualidad destaca como solución para terapia de sellado (*lock therapy*) para prevenir infecciones asociadas a catéter venoso central (IACVC) en pacientes en hemodiálisis (HD), nutrición parenteral (NP) y quimioterapia.

El objetivo de esta revisión es resumir la información disponible acerca del uso de taurolidina como base de soluciones para la prevención de infecciones de catéteres venosos centrales (CVC) de larga duración.

Para la búsqueda bibliográfica se usaron los términos MeSH (Medical Subject Heading) "taurolidine" y "taurolin" en el motor de búsqueda PubMed y se revisaron todos los resúmenes de los artículos encontrados en inglés y español que tuvieran relación con IACVC disponibles a noviembre de 2017. Se incluyeron todos los estudios donde se compara taurolidina con otra solución para profilaxis (la Tabla 3 muestra las comparaciones de las tasas de IACVC en los estudios aleatorios y controlados) y las revisiones sistemáticas acerca de IACVC publicadas en

los últimos 10 años. Se descartaron artículos de estudios en animales o *in vitro*, artículos relacionados a otras áreas (odontología, traumatología, fibrosis quística, etc.) y artículos acerca de tratamiento de IACVC o profilaxis en CVC de corta duración.

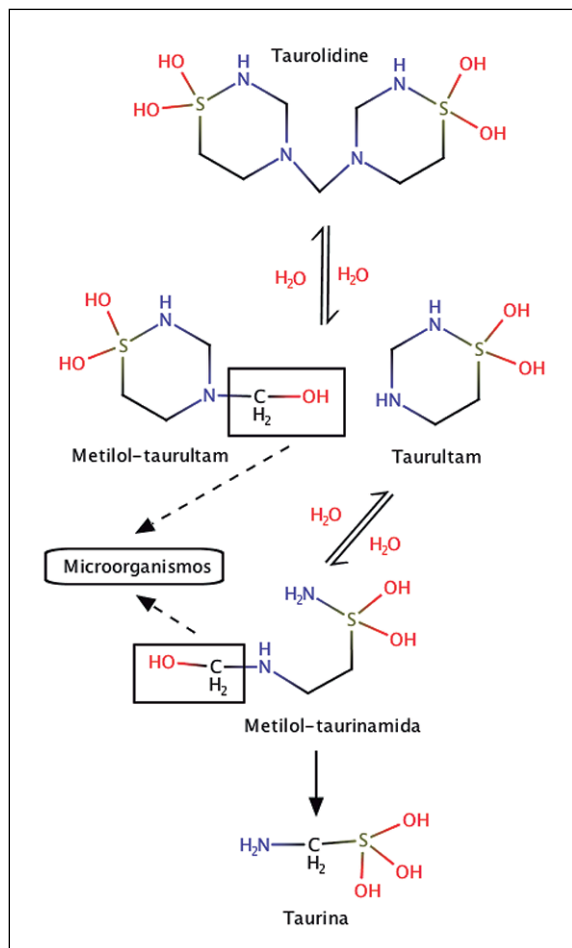
## Terapia de sellado como prevención de las IACVC

Las IACVC son una de las complicaciones más frecuentes de los usuarios de CVC de larga duración, en especial con factores de riesgo (Tabla 1), y a pesar de otras medidas de prevención primaria<sup>11-14</sup>.

Las tasas chilenas de IACVC son variables según el grupo considerado, pero lo reportado en el último informe de vigilancia<sup>15</sup> demuestra que es un problema significativo, en particular en pacientes inmunocomprometidos, con cifras que tienden a mantenerse estables durante el último quinquenio (Tabla 2).

La terapia de sellado se define como la instilación de una solución antimicrobiana, con o sin combinación con un anticoagulante (heparina, por ejemplo), en el lumen del CVC, sellándolo mientras éste no se usa, con el objetivo de prevenir la colonización y la formación de biopelícula y coágulos para reducir las IACVC y así prolongar la vida útil del dispositivo<sup>16</sup>. La solución ideal para la terapia de sellado<sup>17</sup> debe mantener una concentración efectiva para dificultar la adhesión microbiana, ser estable y compatible con eventuales aditivos, no inducir resistencia, no absorberse a la circulación sistémica, ni provocar eventos adversos.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por su sigla en inglés) sugiere implementar la terapia de sellado como profilaxis, sólo en caso de IACVC recurrentes a pesar de otras medidas de prevención<sup>18</sup> para evitar el desarrollo de resistencia, ya que es habitual usar



**Figura 1.** Metabolismo de taurolidina. Nota: Los recuadros muestran los grupos metilo, responsables de la actividad antibacteriana de taurultam y taurinamida, metabolitos activos de taurolidina.

antibacterianos con este fin, mientras que la Sociedad Chilena de Infectología<sup>19</sup> considera a la presión selectiva producida por vancomicina sobre cocáceas grampositivas como único argumento para no apoyar la práctica habitual de terapia de sellado como prevención.

El etanol tiene algunas desventajas, pues produce la precipitación de proteínas plasmáticas<sup>20</sup>, puede generar un daño estructural del CVC y favorecer su oclusión<sup>21,22</sup>. Sus efectos adversos se han asociado con el abandono del tratamiento<sup>23</sup>.

Taurolidina tiene algunas ventajas en comparación con otras soluciones: erradicación más rápida de la biopelícula<sup>24</sup>, reduce la carga bacteriana en población planctónica y en biopelículas jóvenes<sup>25</sup>, no favorece el desarrollo de resistencia<sup>26,27</sup>, ni siquiera a dosis subletales<sup>28</sup> y sus efectos adversos son leves y pasajeros, destacando un estudio de farmacometría en voluntarios sanos que recibieron una megadosis de 5 g de taurolidine al 2%<sup>29</sup> sin presentar

**Tabla 1.** Factores de riesgo para IACVC

No respetar precauciones durante la instalación del dispositivo
CVC no tunelizado
CVC con mayor número de lúmenes
Sitio de inserción (femoral > yugular interno > subclavio)
Antecedente de IACVC
Portación nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>
Diabetes mellitus
Hipoalbuminemia
Cirugía reciente
Reimplantación
Trombopenia (< 50.000/mm <sup>3</sup> )
Cirugía prolongada
Neutropenia (< 500/mm <sup>3</sup> )
Leucemia linfoblástica aguda
NP con lípidos
CVC para la extracción de muestras sanguíneas
Aumento de la frecuencia de infusión de NP

IACVC: infecciones asociadas a catéter venoso central; CVC: catéter venoso central; NP: nutrición parenteral.

**Tabla 2.** Tasas chilenas de IACVC (Informes de vigilancia de infecciones asociadas a la atención de salud 2015 y 2017, Ministerio de Salud de Chile)

Grupo de pacientes	Tasa de IACVC* 2015	Tasa de IACVC* 2017
Adultos con CVC	1,69	1,74
Adultos con NPT	1,18	1,3
Niños con CVC	2,31	2,56
Niños con NPT	1,25	1,57
Adultos con CVC para HD	0,58	0,52
Adultos inmunosuprimidos	4,7	2,69
Niños inmunosuprimidos	4,21	5,05

\*Tasa de IACVC: número de IACVC por 1.000 días-CVC. CVC: catéter venoso central; NPT: nutrición parenteral total; HD: hemodiálisis; IACVC: infecciones asociadas a catéter venoso central.

reacciones adversas graves, siendo la irritación local en el lugar de infusión la más habitual.

Por lo antedicho, un grupo de expertos italiano recomienda que las soluciones en base a taurolidina sean investigadas para prevenir las IACVC recurrentes<sup>30</sup>, al igual que Safdar y Maki<sup>31</sup> quienes advierten que se debería identificar soluciones de amplio espectro, con actividad sobre bacterias multiresistentes, que no induzcan resistencia por lo que mencionan a taurolidina como alternativa.



**Tabla 3. Estudios clínicos controlados donde se compara taurolidina con otras soluciones de terapia de sellado. Ordenado según año de publicación.**

Estudio	Pacientes	Grupos	Con T <sup>~</sup>	Sin T <sup>~</sup>	p	Observaciones
Tribler 2017	41 adultos. NP con alto riesgo IACVC	T/C/H vs H 100	0	1	0,005	Mayor duración del CVC en grupo con T (p = 0,06). 3 veces menor costo en T/C/H (reducción de hospitalizaciones)
Longo 2017	163 adultos con cáncer no hematológico	T/C vs SF	0,1	0,4	0,21	Días libres de IACVC: 240 vs 110 (p = 0,09)
Handrup 2013	113 niños con cáncer	T/C/H vs H 250	0,4	1,4	0,001	CVC tunelizado. Días libres de IACVC: 300 vs 156 (p = 0,02). Financiado por Tauropharm™
Dümichen 2012	71 niños con cáncer hematológico (62% leucemia)	T/C vs H 100	0,3	1,3	0,03	CVC tunelizado 1-3 lúmenes. Financiado por Tauropharm™
Filiopoulos 2011	119 adultos en HD	T/C vs G/H	3,67	2,74	> 0,05	Único estudio donde se compara T con un antimicrobiano
Bisseling 2010	30 adultos con NP	T 2% vs H 150	0,19	2,02	0,008	Días libres de IACVC 641 vs 176 (p < 0,0001)
Solomon 2010	110 adultos en HD	T/C vs H 5000	1,4 0,2*	2,4 1,1*	0,1 0,02*	CVC tunelizados. Grupo con T requirió más terapia trombolítica (p = 0,008)
Betjes 2004	76 CVC en 58 adultos en HD	T/C vs H 5000	0	2,1	0,047	CVC tunelizados y no-tunelizados. Terapia de sellado después de cada HD. Sin RAMs reportadas

<sup>~</sup>Tasa de IACVC (número de infecciones/1.000 días-CVC) para el total de microorganismos y/o casos, a menos que se indique otra cosa. \*Para bacilos gramnegativos. CVC: catéter venoso central; IACVC: infecciones asociadas a catéter venoso central; HD: hemodiálisis; T: solución en base a taurolidina; H: solución en base a heparina; SF: solución en base a suero fisiológico; NP: nutrición parenteral; T 2%: taurolidina al 2%; T/C/H: taurolidina al 1,35% + citrato de sodio al 4% + heparina a 100-500 UI/l; T/C: taurolidina al 1,35-2% + citrato de sodio al 4%; H 10-5.000, heparina a 10-5.000 UI/l; G/H: gentamicina 40 mg/ml + heparina 5000 UI/ml; RAMs: reacciones adversas a medicamento; vs: versus.

**Taurolidina como terapia de sellado**

En 2008 la evidencia reunida en la primera revisión sistemática sobre taurolidina aún era insuficiente como para recomendarla como profilaxis de las IACVC<sup>32</sup>. Posteriormente, otra revisión sistemática de estudios aleatorios y controlados incluyó seis estudios publicados entre 2004 y 2013<sup>33</sup>, abarcando los estudios de un metanálisis acerca del mismo tema<sup>34</sup>. Esta revisión incluyó tres estudios en pacientes en HD, dos en niños con cáncer y uno en niños con NP. En todos se comparó a taurolidina con heparina, con una frecuencia de uso variable. Ambas revisiones concluyeron que el uso de taurolidina redujo el riesgo de IACVC.

En una revisión sistemática acerca de la terapia de sellado publicada en 2015<sup>35</sup> se menciona a taurolidina –junto con etanol, daptomicina y tigeciclina– como una de las mejores alternativas para el tratamiento de las IACVC.

**Taurolidina en pacientes en HD**

En estos pacientes la IACVC es la segunda causa de muerte por lo que el uso de la terapia de sellado como profilaxis forma parte de los cuidados rutinarios, en conjunto con otras medidas de prevención. En 2001 se publicó la primera experiencia con taurolidina en la prevención de IACVC en pacientes en HD<sup>36</sup> y en la última década se han comunicado buenos resultados con esta solución<sup>37-40</sup>, lo que ha llevado a taurolidina (en combinación con

citrato y heparina) a ser una alternativa reconocida para la profilaxis de IACVC en este grupo<sup>41</sup>.

El único estudio en el que se compara a taurolidina con un antibacteriano es en adultos sometidos a HD en el que no se observan diferencias significativas en la tasa de IACVC (Tabla 3)<sup>42</sup>.

**Taurolidina en pacientes con cáncer**

En 2006, Simon y cols., concluyeron en una revisión acerca de IACVC en niños con cáncer<sup>43</sup> que se requería de estudios aleatorios para evaluar a taurolidina. Los estudios más importantes en pacientes pediátricos se resumen en una revisión publicada en 2015<sup>44</sup>, la cual menciona cuatro estudios, tres de los cuales se efectuaron en pacientes con cáncer. Uno es del mismo equipo de Simon<sup>45</sup>, en el que se vuelve a concluir que urgen estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego y multicéntricos, que incluyan un número suficiente de pacientes. Esto ocurrió entre 2012 y 2013, primero con el estudio controlado de Dümichen y cols.<sup>46</sup> que incluyó a 71 niños con CVC tunelizado y en el que se observó una reducción de la tasa de IACVC en el grupo con taurolidina (p = 0,03) y luego Handrup y cols.<sup>47</sup> publicaron otro estudio aleatorio y controlado, con 113 niños, en que el grupo con taurolidina la tasa de IACVC fue menor (p = 0,001) y se prolongó el tiempo libre de IACVC (Tabla 3). El estudio de Handrup y cols. motivó



a la Sociedad Alemana de Oncología a recomendar el uso de taurolidina con nivel de evidencia IA en sus guías de prevención de IACVC en oncología pediátrica<sup>48</sup>.

En adultos, un estudio no observó una diferencia significativa cuando taurolidina se usó en un grupo con bajo riesgo de infección<sup>49</sup> y se encuentra en desarrollo una investigación controlada y multicéntrica en adultos con cáncer hematológico y factores de riesgo de IACVC<sup>50</sup>.

En cuanto a sus reacciones adversas, la más característica es una breve sensación de sabor desagradable al realizar un *flush* en el CVC y sólo en el estudio de Dümi-chen y cols. se mencionan interrupciones del tratamiento en tres pacientes, con incomodidad en tórax y cuello, disestesia perioral, náuseas y vómitos.

### Taurolidina en pacientes con NP

La prevención de las IACVC se considera como parte integral de la prevención de la trombosis relacionada a CVC en pacientes que dependen de NP. A pesar de esto, las IACVC siguen siendo la principal complicación y por eso se ha propuesto la terapia de sellado con etanol o taurolidina como medida adicional<sup>51</sup>. La experiencia con etanol es buena en niños con NP<sup>52,53</sup>, pero requiere de altas concentraciones, lo que se asocia a las complicaciones antes mencionadas.

El primer estudio aleatorio, controlado y doble ciego en pacientes con NP comparó taurolidina mezclado con citrato y heparina contra heparina sola en 41 adultos con alto riesgo de IACVC y la tasa de IACVC fue menor en el grupo con taurolidina ( $p = 0,005$ )<sup>54</sup> y en otro estudio controlado se observó un aumento en los días libres de IACVC en el grupo con taurolidina ( $p = 0,008$ )<sup>55</sup>.

En cuatro cohortes retrospectivas hubo reducciones importantes de las tasas de IACVC en los períodos con taurolidina ( $p < 0,001$  en dos de ellos), además de una menor tasa de hospitalización y en algunos casos menor cantidad de trombosis<sup>56-59</sup>. En una serie de siete niños la tasa de IACVC bajó de 10,8 a 0,8/1000 días-CVC y los días libres de IACVC aumentaron ( $p = 0,0156$ )<sup>60</sup> y en un estudio retrospectivo de un grupo de siete niños la reducción fue de 12,7 a 4,3/1000 días-CVC ( $p = 0,018$ )<sup>61</sup>.

En un estudio en pacientes de bajo riesgo (tasas de IACVC 0,3 a 0,4/1000 días-CVC durante siete años consecutivos) no se observaron diferencias ( $p = 1$ )<sup>62</sup>, mientras que en un centro holandés fue tal la reducción de la tasa de IACVC<sup>63</sup> que desde 2008 se usa en todos los pacientes con NP. Lo mismo sucedió en un grupo de 19 niños con NP donde se reemplazó la heparina por una solución en base a taurolidina, reduciéndose la tasa de IACVC de 8,6 a 1,1 ( $p = 0,002$ ) sin efectos adversos<sup>64</sup>. En este estudio los padres recibieron una capacitación formal de dos semanas sobre cuidados de CVC y aprendieron a instilar la solución para la terapia de sellado.

### Conclusión

Taurolidina ha sido usada hace años como antiséptico para la prevención de IACVC en centros que cuidan a pacientes con cáncer, en HD y dependientes de NP, demostrando ser adecuada para este fin. Tiene la ventaja de no inducir resistencia ni provocar efectos adversos de importancia. La única duda está en si aumenta el riesgo de trombosis (sólo se describe esta relación en el estudio de Solomon y cols.) pues falta un estudio con más pacientes para evaluar la importancia de este efecto adverso. Si esta complicación se resuelve mezclando taurolidina con heparina, hace falta definir en qué dosis y a qué grupo de pacientes beneficiaría más esta medida.

Los estudios realizados hasta el momento conforman un conjunto de información heterogéneo, pues existen diferencias en las características de los pacientes, la forma de administración y concentraciones de la solución y la definición de IACVC. Por lo tanto, estudios clínicos a gran escala y de alta calidad con adecuado poder estadístico para evaluar correctamente el efecto de las soluciones en base a taurolidina en la incidencia de IACVC deberían realizarse con mezclas y estilos de administración homogéneos. Además, hace falta comparar a taurolidina con moléculas distintas a heparina o con nuevas estrategias para prevenir IACVC –como las soluciones de terapia de sellado en base a nitroglicerina por ejemplo– y realizar estudios *in vivo* que exploren la asociación entre formación de biopelícula e IACVC.

En nuestro país, la primera experiencia con taurolidina en tres niños con NP llevó la tasa de IACVC a cero en dos de ellos, con una reducción concomitante de la morbimortalidad, la estadía hospitalaria y los costos asociados<sup>65</sup>.

Taurolidina es un antiséptico a considerar como alternativa para la población con CVC de larga duración, especialmente con factores de riesgo.

*Agradecimientos:* A la Dra. Macarena Jordán, que gracias a su tenacidad logró que taurolidina fuera importado a Chile, lo que le ha permitido al equipo del Hospital Gustavo Frické de Viña del Mar reducir la tasa de IACVC en algunos de sus pacientes con NP.

### Resumen

Taurolidina es un antiséptico de amplio espectro usado como solución de terapia de sellado (*lock therapy*) en adultos y niños portadores de catéter venoso central de larga duración (CVC) para prevenir las infecciones asociadas a CVC (IACVC). No induce desarrollo de resistencia y tiene efectos adversos leves y fugaces, lo que lo convierte en una alternativa, tanto como terapia de sellado como para la profilaxis de las IACVC, en este grupo de pacientes.



Referencias

- 1.- Olthof E D, Nijland R, Güllich A F, Wanten G J. Microbiocidal effects of various taurolidine containing catheter lock solutions. *Clin Nutr* 2015; 34: 309-14. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.023.
- 2.- Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, Kneale M, Richardson M, Soon S Y, et al. Results of surgery for chronic pulmonary aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence - a National Centre's experience. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 180. doi: 10.1186/1749-8090-8-180.
- 3.- Aydin I, Teksoz S, Aytac E, Polat E, Ramazanoglu R, Ozcan M. Scolicidal activity of taurolidine for the treatment of hydatid disease. *Bratisl Lek Listy* 2012; 113: 648-51.
- 4.- Ekçi B, Gürol Y, Aydin I, Yalniz F, Ozcan M, Zengin K. The protoscolicidal effect of 1% polyvinylpyrrolidone-iodine (PVP-I) and 2% taurolidine on abdominal hydatidosis. *Turkiye Parazit Derg* 2010; 34(3): 152-5.
- 5.- Ulusoy A T, Kalyoncuoğlu E, Reis A, Cehreli Z C. Antibacterial effect of N-acetylcysteine and taurolidine on planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis*. *Dent Traumatol* 2016; 32: 212-8. doi: 10.1111/edt.12237.
- 6.- Zollinger L, Schnyder S, Nietzsche S, Sculean A, Eick S. In-vitro activity of taurolidine on single species and a multispecies population associated with periodontitis. *Anaerobe* 2015; 32: 18-23. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.11.008.
- 7.- Arweiler N B, Auschill T M, Sculean A. Antibacterial effect of taurolidine (2%) on established dental plaque biofilm. *Clin Oral Investig* 2012; 16: 499-504. doi: 10.1007/s00784-011-0526-y.
- 8.- Gorman S P, McCafferty D F, Woolfson A D, Jones D S. Reduced adherence of microorganisms to human mucosal epithelial cells following treatment with Taurolin, a novel antimicrobial agent. *J Appl Bacteriol* 1987; 62: 315-20.
- 9.- Caruso F, Darnowski J W, Opazo C, Goldberg A, Kishore N, Agoston E S, et al. Taurolidine antiadhesive properties on interaction with *E. coli*; its transformation in biological environment and interaction with bacteria cell wall. *PLoS One* 2010; 5: e8927. doi: 10.1371/journal.pone.0008927.
- 10.- Browne M K. The treatment of peritonitis by an antiseptic - taurolin. *Pharmatherapeutica* 1981; 2: 517-22.
- 11.- Miller L A, Clark E, Dipchand C, Hiremath S, Kappel J, Kiaii M, et al. Hemodialysis tunneled catheter-related infections. *Canadian J Kidney Health Dis* 2016; 3: 1-11. <https://doi.org/10.1177/2054358116669129>.
- 12.- Yoshida J, Ishimaru T, Kikuchi T, Matsubara N, Asano I. Association between risk of bloodstream infection and duration of use of totally implantable access ports and central lines: a 24-month study. *Am J Infect Control* 2011; 39: e39-43. doi: 10.1016/j.ajic.2010.11.013.
- 13.- Buchman A L, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis T G, Okamoto R. Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 744-9. doi: 10.1177/0148607113491783.
- 14.- Nam S H, Kim D Y, Kim S C, Kim I K. Complications and risk factors of infection in pediatric hemato-oncology patients with totally implantable access ports (TIAPs). *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 546-51. doi: 10.1002/pbc.22286.
- 15.- Otaiza F, Orsini M, Pohlenz M, Tarride T. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2017. Programa Control de IAAS, Departamento de Calidad y Seguridad de atención. Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/informe-vigilancia-2017.pdf>
- 16.- Kabalan P, Rodríguez N, Tordecilla J, Sepúlveda F. Infecciones de catéter venoso central y lock terapia en pacientes oncológicos. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81: 425-31.
- 17.- Bookstaver P B, Rokas K E, Norris L B, Edwards J M, Sherertz R J. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 2185-98. doi: 10.2146/ajhp120119.
- 18.- Mermel L A, Allon M, Bouza E, Craven D E, Flynn P, O'Grady N P, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45. doi: 10.1086/599376.
- 19.- Brenner P, Guguedo G, Calleja D, Del Valle G, Fica A, Gómez M E, et al. Prevención de infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 51-69.
- 20.- Schilcher G, Schlagenhaut A, Schneditz D, Scharnagl H, Ribitsch W, Krause R, et al. Ethanol causes protein precipitation-new safety issues for catheter locking techniques. *PLoS One* 2013; 8 (12): e84869. doi: 10.1371/journal.pone.0084869.
- 21.- Mermel L A, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2611-9. doi: 10.1093/jac/dku182.
- 22.- Niyyar V D, Lok C E. Pros and cons of catheter lock solutions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 669-74. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365ba53.
- 23.- Slobbe L, Doorduijn 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: e10840. doi: 10.1371/journal.pone.0010840.
- 24.- Luther M K, Mermel L A y 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: 3263-7. doi: 10.1093/jac/dku281.
- 25.- 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: 849-55.
- 26.- Willatts S M, Radford S, Leitermann M. Effect of the antiendotoxic agent, taurolidine, in the treatment of sepsis syndrome: a placebo-controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 1033-9.
- 27.- Torres-Viera C, Thauvin-Eliopoulos C, Souli M, DeGirolami P, Farris M G, Wennersten C B, et al. Activities of taurolidine in vitro and in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1720-4.
- 28.- Meyer B, Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? *J Hosp Infect* 2010; 76: 200-5. doi: 10.1016/j.jhin.2010.05.020.
- 29.- 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.
- 30.- Pittiruti M, Bertoglio S, Scoppettuolo G, Biffi R, Lamperti M, 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: 453-64. doi: 10.5301/jva.5000576.
- 31.- 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: 474-84.
- 32.- Bradshaw J H, Puntis J W. Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 179-86. doi: 10.1097/MPG.0b013e328318162c428.



- 33.- 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: e79417. doi: 10.1371/journal.pone.0079417.
- 34.- Liu H, Liu H, Deng J, Chen L, Yuan L, Wu Y. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidine-citrate catheter locks: a systematic review and meta-analysis. *Blood Purif* 2014; 37: 179-87. doi: 10.1159/000360271.
- 35.- Vassallo M, Dunais B, Roger P M. Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection* 2015; 43: 389-98. doi: 10.1007/s15010-015-0738-1.
- 36.- Sodemann K, Polaschegg H D, Feldmer B. Two years' experience with Dialock and CLSTM (a new antimicrobial lock solution). *Blood Purif* 2001; 19: 251-4.
- 37.- Fontseré N, Cardozo C, Donate J, Soriano A, Muros M, Pons M, et al. Tunneled catheters with taurolidine-citrate-heparin lock solution significantly improve the inflammatory profile of hemodialysis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4180-4. doi: 10.1128/AAC.02421-14.
- 38.- Zwiech R, Adelt M, Chrul S. A taurolidine-citrate-heparin lock solution effectively eradicates pathogens from the catheter biofilm in hemodialysis patients. *Am J Ther* 2016; 23 (2): e363-8. doi: 10.1097/MJT.0b013e31828d4610.
- 39.- Murray E C, Deighan C, Geddes C, Thomson P C. Taurolidine-citrate-heparin catheter lock solution reduces staphylococcal bacteraemia rates in haemodialysis patients. *QJM* 2014; 107: 995-1000. doi: 10.1093/qjmed/hcu128.
- 40.- Solomon L R, Cheesbrough J S, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1060-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.025.
- 41.- Böhlke M, Uliano G, Barcellos F C. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access* 2015; 16: 347-55. doi: 10.5301/jva.5000368.
- 42.- Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Koutis I, Trompouki S, Michá T, Lazarou D, et al. Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial. *Am J Nephrol* 2011; 33: 260-8. doi: 10.1159/000324685.
- 43.- Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 606-20.
- 44.- Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, Carapetis J. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. *J Infect* 2015; 71 Suppl 1: S59-75. doi: 10.1016/j.jinf.2015.04.029.
- 45.- Simon A, Ammann R A, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden M M. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 102. doi: 10.1186/1471-2334-8-102.
- 46.- Dümichen M J, Seeger K, Lode H N, Kühl J S, Ebell W, Degenhardt P, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect* 2012; 80: 304-9. doi: 10.1016/j.jhin.2012.01.003.
- 47.- Handrup M M, Møller J K, Schröder H. Central venous catheters and catheter locks in children with cancer: a prospective randomized trial of taurolidine versus heparin. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1292-8. doi: 10.1002/pbc.24482.
- 48.- Simon A, Beutel K, Laws H J, Trautmann M, Greiner J, Graf N. Evidence-Based Recommendation for the Management of Long-Term Central Venous Access Devices in Pediatric Patients, second ed. German Society of Pediatric Hematology and Oncology (GPOH), Bonn. 2013; 32.
- 49.- Longo R, Llorens M, Goetz C, Platini C, Eid N, Sellies J, et al. Taurolidine/citrate lock therapy for primary prevention of catheter-related infections in cancer patients: results of a prospective, randomized, phase IV Trial (ATAPAC). *Oncology* 2017; 93: 99-105. doi: 10.1159/000470911.
- 50.- 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: 264. doi: 10.1186/s13063-018-2647-y.
- 51.- van Ommen C H, Tabbers M M. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: How to treat and to prevent? *Thromb Res* 2010; 126: 465-70. doi: 10.1016/j.thromres.2010.08.027.
- 52.- Wales P W, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K y Avitzur Y. Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 951-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.036.
- 53.- Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales P W. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: a meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 318-29. doi: 10.1542/peds.2011-1602.
- 54.- 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: 839-48. doi: 10.3945/ajcn.117.158964.
- 55.- 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: 464-8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.12.005.
- 56.- Olthof E D, Versleijen M W, Huisman-de Waal G, Feuth T, Kievit W, Wanten G J. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *PLoS One* 2014; 9: e111216. doi: 10.1371/journal.pone.0111216.
- 57.- Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud , 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: 567-70. doi: 10.1016/j.clnu.2012.01.001.
- 58.- 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: 282-4. doi: 10.1038/ejcn.2014.32.
- 59.- 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: 379-82. doi: 10.5301/jva.5000168.
- 60.- Jurewitsch B, Jeejeebhoy K N. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr* 2005; 24: 462-5.
- 61.- Hulshof E C, Hanff L M, Olieman J, de Vette S, Driessen G J, Meeussen C, et al. Taurolidine in pediatric home parenteral nutrition patients. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 233-35. doi: 10.1097/INF.0000000000001404.
- 62.- 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 331-5. doi: 10.1177/0148607114525804.
- 63.- Olthof E D, Rentenaar R J, Rijs A J, Wanten G J. 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.
- 64.- 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: 403-7.
- 65.- Jordán M, Puchi A, Ducasse K, González M, González I, Schoen K, et al. Experiencia en uso de lock terapia con taurolidina como profilaxis de ITSCVC en niños portadores de insuficiencia intestinal en un hospital terciario de la quinta región. *Trabajos Científicos Resúmenes IX Congreso Chileno de Nutrición Clínica, Obesidad y Metabolismo y II Congreso de Nutrición Clínica Pediátrica, Viña del Mar, Chile 2017*; 28, 24.