



Trabajo Original

Nutrición artificial

Sellado con antibióticos o antisépticos en pacientes pediátricos con nutrición parenteral domiciliaria. Puesta al día

Bactericide and antibiotic lock therapy in pediatric patients with home parenteral nutrition. Update

Marta Germán Díaz¹, José Manuel Moreno Villares¹, Pilar Gomis Muñoz² y Miguel León Sanz¹

¹Sección de Nutrición. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Resumen

Introducción: la nutrición parenteral domiciliaria se ha convertido en un punto clave en el tratamiento de pacientes con fracaso intestinal crónico. A pesar de los importantes avances que se han producido en las últimas décadas, tanto en los accesos vasculares como en las soluciones empleadas, las infecciones asociadas a catéter venoso central siguen constituyendo una de las complicaciones más importantes. Dentro de las estrategias para la prevención o el tratamiento de estas infecciones se encuentra el empleo de sellados con antisépticos, como el etanol o la taurolidina, o de antibióticos.

Objetivo: el objetivo de este artículo es revisar la evidencia disponible sobre el empleo de sellados con antisépticos o antibióticos en el manejo de pacientes pediátricos con nutrición parenteral domiciliaria.

Material y métodos: el uso de sellados con etanol o taurolidina para prevenir el desarrollo de infecciones asociadas a catéter central estaría indicado en pacientes con nutrición parenteral domiciliaria que hayan tenido más de una infección en el año anterior o que se consideren pacientes de riesgo. Los sellados con antibióticos están indicados en el tratamiento de bacteriemias asociadas a catéter central producidas por *S. coagulasa-negativo* o gramnegativos, asociados a un tratamiento sistémico, siempre que sea posible, con el fin de salvar el catéter. Se debería llevar a cabo la retirada del mismo cuando existan signos de infección del punto de entrada o del trayecto subcutáneo, o cuando el germen responsable de la infección sea *S. aureus* o *Candida*.

Conclusión: a pesar de que la fuerza de la evidencia sobre la eficacia del sellado en la prevención o el tratamiento de infecciones asociadas al catéter es limitada, tanto en el niño como en el adulto, cada vez existen más datos a usar esta alternativa en pacientes con nutrición parenteral domiciliaria en los que la atención y salvaguarda de los catéteres es primordial.

Palabras clave:

Nutrición parenteral.
Infecciones asociadas a catéter central.
Sellados. Etanol.
Taurolidina.

Abstract

Introduction: Home parenteral nutrition has become the mainstay for the support of patients with severe chronic intestinal failure. Despite the significant advances that have occurred in recent decades in terms of vascular access and parenteral solutions, catheter-related bloodstream infections remain one of the most important complications. Antiseptic lock therapies, as ethanol or taurolidine; and antibiotic lock therapies are used in order to prevent or treat these infections.

Objective: The aim of this article is to review the available scientific evidence regarding the use of antiseptic and antibiotic lock therapies in the management of pediatric patients with home parenteral nutrition.

Material and methods: The use of ethanol or taurolidine lock therapy would be suggested in order to prevent catheter-related bloodstream infections in patients with home parenteral nutrition who have suffered from more than one infection in the previous year or in at-risk patients. Antibiotic locks are used for the treatment of catheter-related bloodstream infections due to *S. coagulase negative* and gram-negative bacilli in conjunction with systemic antimicrobial therapy, for whom catheter salvage is the goal. Catheter removal is recommended when there are signs of exit site or tunnel infection or the infection is due to *S. aureus* or *Candida* species.

Conclusion: Despite the fact that evidence based data on the topic is scarce, there are a growing number of publications that support the use of antibiotics or antiseptic locks for the prevention or treatment of catheter-related infections in home parenteral nutrition patients, in whom catheter maintenance is a cornerstone for survival.

Key words:

Home parenteral nutrition. Catheter-related bloodstream infections. Lock therapy. Ethanol, Taurolidine.

Recibido: 04/03/2016
Aceptado: 12/04/2016

Germán Díaz M, Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, León Sanz M. Sellado con antibióticos o antisépticos en pacientes pediátricos con nutrición parenteral domiciliaria. Puesta al día. Nutr Hosp 2016;33:771-781

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.369>

Correspondencia:

Marta Germán Díaz. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Carretera de Andalucía km 5.400. 28041 Madrid
e-mail: marta.german@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) se ha convertido en un punto clave en el tratamiento de pacientes con fracaso intestinal crónico; siendo, en el momento actual, el tratamiento de elección de esta patología (1). Durante las últimas 3 décadas se ha producido un incremento en el uso de nutrición parenteral en pacientes adultos y pediátricos, tanto con trastornos digestivos primarios, como secundarios a otras patologías de base; permitiendo, así, mejorar su pronóstico y asegurarles un adecuado crecimiento. La NPD supone una alternativa a las hospitalizaciones prolongadas, ofreciéndoles la posibilidad de mejorar su calidad de vida y la de sus familias (2,3). A pesar de los avances en accesos vasculares y en las soluciones empleadas, las infecciones asociadas a catéter venoso central (CVC) siguen constituyendo una de las complicaciones más importantes (4). Estos episodios no se asocian solamente a un incremento de la mortalidad y la morbilidad, sino que también suponen un alto coste económico derivado de las estancias hospitalarias que conllevan, el empleo de antibióticos intravenosos, así como el recambio del CVC en muchas ocasiones. En el caso de los pacientes pediátricos, este tipo de infecciones pueden llegar a determinar, en gran medida, el éxito o fracaso del programa de NPD, pues, con frecuencia se asocian a otras complicaciones, como trombosis, que conllevan la pérdida de accesos venosos; y contribuyen al desarrollo de enfermedad hepática, considerados ambos criterios de fracaso de la nutrición parenteral (5,6). Existen pacientes, además, que tienen una susceptibilidad individual a desarrollar infecciones asociadas a catéter (IAC) de repetición, sin que exista una razón aparente que lo justifique.

INFECCIÓN RELACIONADA CON EL CATÉTER

Aunque existen varios tipos de IAC, nos referiremos exclusivamente a las bacteriemias (*Catheter-Related Blood-Stream Infections, CRBSI*). En el caso de los catéteres tunelizados, que son los más frecuentemente utilizados para la administración de NPD, la vía más común de infección suele ser a partir de microorganismos que contaminan la conexión (*hub*), en la parte externa del catéter, y que posteriormente crecen rápidamente formando un biofilm en la superficie interna de la luz (7,8). Existen también otras posibles vías de infección del catéter, como la extraluminal; la hematógena, desde otro foco; o, excepcionalmente, por la contaminación de la fórmula; siendo todas ellas menos frecuentes. A partir de la formación del biofilm se producen diferentes mecanismos que contribuyen a desarrollar la infección (9) (Fig. 1):

- Las células del sistema inmune del huésped no pueden acceder a la luz del catéter, y, por tanto, no pueden atacar a los microorganismos que forman el biofilm.
- Se ha visto que esas bacterias que conforman el biofilm, al estar adheridas a la pared del catéter y ser metabólicamente inactivas, son 100-1.000 veces más resistentes a la acción de los antibióticos.
- El tiempo de exposición a dichos antibióticos suele ser limitado, cuando se administran de forma intermitente, y habitualmente no consiguen penetrar en el biofilm.
- Los microorganismos que colonizan el catéter pueden producir sustancias, como las beta-lactamasas, que aumentan su resistencia a la acción de los antibióticos.
- Nuevos patógenos se pueden adherir a dicho biofilm; de forma que la combinación de diferentes especies de bacterias, puede aumentar la resistencia a los antibióticos.

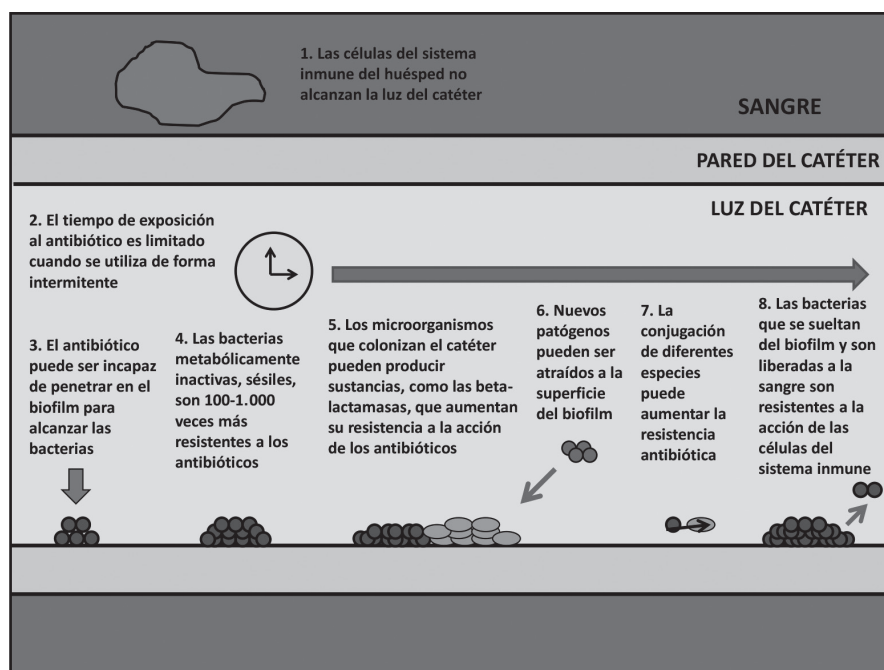


Figura 1. Mecanismos de resistencia de los gérmenes que conforman el biofilm. Figura modificada de *Pediatric Blood & Cancer* 2013;60:18-25 (Ref. 9).

- Cuando estos microorganismos se desprenden del biofilm y son liberados a la sangre, son resistentes a la acción de las células del sistema inmune, favoreciendo así la infección.

De hecho, en la práctica se ha visto que, a pesar de realizar un tratamiento antibiótico sistémico correcto, es frecuente que no se produzca una eliminación completa de los microorganismos que están adheridos a la pared del catéter formando la capa del biofilm, lo que puede llegar a condicionar la retirada de este como último recurso (10).

La frecuencia exacta de IAC en pacientes con NPD se desconoce. En las series pediátricas más amplias publicadas varía de 1 a 5,4 episodios por cada 1.000 días de uso del catéter (2,3,11,12). Este rango de cifras puede deberse, en parte, al uso de diferentes definiciones de IAC en los distintos estudios.

PREVENCIÓN DE LA BACTERIEMIA RELACIONADA CON EL CATÉTER

Son muchas las estrategias terapéuticas que se han probado para intentar prevenir dichas infecciones. Desde el entrenamiento meticuloso de los cuidadores para la realización de una técnica estéril de manejo del catéter y administración de la NP, al uso de filtros, la protección del extremo del catéter o la aplicación de agentes antisépticos o antibióticos tópicos en el punto de entrada (13). Sin embargo, ninguna de estas medidas parece haber sido suficientemente efectiva para prevenir el desarrollo de CRBSI en estos pacientes.

Dado que cationes metálicos como el Fe^{3+} , el Mg^{2+} y el Ca^{2+} juegan un papel importante en el crecimiento de las bacterias, también se han empleado agentes quelantes como el EDTA y el citrato de sodio en soluciones de sellado. El uso de citrato al 47% ha demostrado ser efectivo en reducir la tasa de colonización del catéter; sin embargo, se ha visto que puede afectar a la función del miocardio cuando se infunde en la aurícula a una concentración superior al 10% (14). De hecho, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos publicó una alerta sobre el uso de citrato en concentraciones superiores al 4% (14,15). También se han utilizado sellados con antibióticos, con el riesgo que ello supone para la aparición de resistencias. Las últimas recomendaciones de Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades Norteamericanos (CDC) incluyen el uso de sellados antimicrobianos únicamente en pacientes con una historia de múltiples IAC, a pesar del uso de una técnica estéril (16). Sin embargo, este tipo de sellados tienen, además, otros inconvenientes como son la ausencia de estabilidad con los anticoagulantes, la escasez de datos clínicos publicados y el coste que conllevan (17). Otros agentes que se han utilizado como sellados son el etanol y, más recientemente, la taurolidina.

Etanol

El etanol es un microbicida que actúa fundamentalmente mediante la desnaturalización no específica de proteínas.

Tiene, además, un efecto fibrinolítico que impide la formación de una vaina de fibrina en la luz del catéter. Y, a diferencia de otros agentes antibióticos, es capaz de penetrar en el biofilm, permitiendo así la esterilización del catéter (9,18). El etanol es efectivo frente a un amplio rango de patógenos, incluyendo bacterias, micobacterias y hongos. Y, además, al contrario que en el caso de los antibióticos, no existe evidencia de que las bacterias o los hongos sean capaces de adquirir resistencias frente al etanol como consecuencia de su exposición (19-21). Las soluciones de etanol tienen una estabilidad de 14-28 días a temperatura ambiente (22,23). En los estudios publicados, existe una amplia diversidad en cuanto a la concentración de etanol utilizada (25-100%); así como respecto a la duración del sellado (desde 15 minutos hasta más de 48 horas), lo que dificulta la comparación de los resultados obtenidos (9). En los estudios realizados *in vitro*, se ha visto que una concentración de etanol al 70% es eficaz para la erradicación de los patógenos más frecuentemente implicados en las IAC (incluyendo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y múltiples especies de *Candida*) con una exposición de 2 horas frente a un biofilm establecido (19-21). De hecho, se ha visto que no existe un beneficio adicional en aumentar el tiempo de exposición a más de 2 horas cuando se utiliza etanol al 70%. Sin embargo, el uso de concentraciones más bajas, sí puede requerir un tiempo de exposición más largo (9). También se ha comprobado que la exposición prolongada a etanol 30-70% no afecta de forma negativa a la integridad estructural de los catéteres de silicona (como son los Hickman, Broviac y muchos catéteres con reservorio) (24-26). Sin embargo, en el caso de los catéteres de poliuretano, la cosa no está tan clara. Existe un estudio en el que no se encontraron efectos significativos sobre la integridad de este tipo de catéteres de la exposición de etanol 70% durante un periodo de 9 semanas (24); sin embargo, hay otros 2 estudios que plantean dudas sobre su seguridad (27,28). De hecho, la mayoría de expertos y fabricantes recomiendan evitar el uso de etanol en catéteres de poliuretano (9,29).

Los primeros grupos que introdujeron el uso de sellados de etanol como tratamiento de las IAC de repetición en pacientes con nutrición parenteral y pacientes oncológicos fueron Ball y cols. (30); y Danneberg y cols. (31) en el año 2003. Más tarde, aparecieron varios estudios realizados tanto en pacientes adultos como pediátricos con NPD, en los que el uso del etanol parecía contribuir a la reducción en la tasa de IAC (32-37). En ninguno de estos estudios se comunicaron efectos adversos graves asociados al uso de etanol. En adultos, se han realizado, además, dos ensayos clínicos en pacientes con enfermedades onco-hematológicas; aunque los resultados fueron contradictorios (38,39) (Tabla I). Esta diferencia podría deberse a que la tasa de infección en el estudio de Slobbe era muy baja (1,19/1.000 días de catéter) por lo que no fue capaz de encontrar una diferencia estadísticamente significativa o, tal vez, a que el tiempo de exposición (15 minutos) fue insuficiente.

Por último, existe un metaanálisis publicado en *Pediatrics*, en 2012 (40); que analiza la eficacia de los sellados de etanol para prevenir las IAC en pacientes pediátricos con nutrición parenteral.

Tabla I. Ensayos clínicos realizados sobre la eficacia del etanol en la prevención de las bacteriemias relacionadas con el catéter

Estudio	Sanders, 2008 (38)	Slobbe, 2010 (39)
Población	Adultos Neoplasias hematológicas	Adultos Neoplasias hematológicas
Tipo de catéter	CVC tunelizado	CVC tunelizado
Forma de administración	Diaria Sellado: 2 horas	Diaria Sellado: 15 minutos
Tipo de sellado	70% etanol, 3 ml frente a heparina	70% etanol, 3 ml frente a ClNa 0,9%
N.º pacientes	60	376
Eficacia (%)	75-80	42
p	0,008	0,19
Efectos adversos	Un episodio autolimitado de disnea	Sabor a alcohol, rubor facial, somnolencia

CVC: catéter venoso central.

Se incluyeron únicamente cuatro estudios (33-36) (53 pacientes en total) y todos ellos eran estudios observacionales. En este artículo se hacían eco de la existencia de un ensayo clínico que estaba en marcha en ese momento, cuyos resultados aún no han sido publicados en la literatura, aunque sí se comunicaron en el congreso anual de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas del 2010 (41). Este estudio mostraba una eficacia del 78% en la prevención de IAC. Los 4 artículos analizados eran similares en cuanto a su diseño y también al protocolo de uso del etanol (Tabla II). Los autores del metaanálisis establecieron como objetivo primario estudiar si el uso de etanol se asociaba a un descenso significativo en la tasa de infecciones asociadas a catéter central; y encontraron una diferencia estadísticamente significativa, con una reducción media en la tasa de infección de 7,67 episodios por cada 1.000 días de nutrición parenteral (95% IC: 5,87, 9,47; $p < 0,0001$). Con una reducción del riesgo de infección del 81% (RR 0,19, 95% IC 0,12, 0,32; $p < 0,0001$) y un número necesario de tratamientos (NNT) que iba de 108 a 150 días de uso de sellado para evitar una infección (Tabla III).

El objetivo secundario era analizar el efecto del etanol en la tasa de recambio de los catéteres, lo que se pudo estudiar tan solo en 3 artículos. Se encontró una reducción en la tasa de recambio de catéteres de 5,07 (95% IC 1,12, 9,03; $p = 0,01$), con una reducción del riesgo de recambio del 72%, aunque sin llegar a ser esta diferencia significativa (RR 0,28, 95% IC 0,06, 1,23; $p = 0,09$).

Los autores de este artículo reconocen que una limitación importante del mismo es la heterogeneidad de las poblaciones, los protocolos y los diferentes objetivos de los estudios incluidos en el análisis. Otra limitación importante es que en todos los estudios, la comunicación de efectos adversos se realizó de forma individual, lo que no permite realizar ninguna comparativa en cuanto a la evaluación de la seguridad. Por todo ello, los autores del metaanálisis concluyen que el sellado con etanol es una alternativa más eficaz que la heparina para prevenir las IAC pero, dado que esta evidencia está basada únicamente en estudios retros-

pectivos y su seguridad no ha sido evaluada sistemáticamente, hemos de ser muy prudentes a la hora de recomendar su uso.

En cuanto a los efectos adversos asociados al uso de etanol, la mayoría de los que se han comunicado son de carácter leve y suelen aparecer en el momento de la infusión del sellado (dolor abdominal, náuseas, cefalea, sensación de mareo, dolor torácico...), habitualmente con carácter recortado. También se ha comunicado casos de complicaciones más graves como coagulación intravascular diseminada o trombosis venosa profunda (33,34,36). De hecho, existe cierta controversia sobre si el etanol incrementa el riesgo de trombosis u oclusión del catéter. Se ha visto que la heparina precipita en presencia de etanol a una concentración superior al 40% (9). Y, aunque no hay evidencia de que esa precipitación sea clínicamente relevante, se desaconseja su uso combinado. Hay varios casos publicados, sobre todo de oclusión del catéter, en relación con el uso de etanol (42,43). Sin embargo, también es cierto que existen otros 15 estudios publicados en los que no se refiere mayor tasa de disfunción u oclusión del catéter en el grupo de etanol. Estos estudios incluyen, en total, más de 16.980 días de exposición al etanol como profilaxis en 211 pacientes (9). A pesar de ello, es cierto que la posibilidad de que el sellado con etanol incremente el riesgo de oclusión del catéter existe y debería analizarse de forma prospectiva y sistemática en futuros ensayos clínicos. Por último, el uso de etanol se ha asociado también a la aparición de otros efectos adversos sistémicos, como alteraciones en la función hepática, relacionadas, en forma, sobre todo, de elevación de transaminasas (31,44,45). Recientemente Mermel ha publicado una revisión en la que se recogen todos los posibles efectos adversos asociados al uso de etanol que se han comunicado en los últimos 10 años (46). En ella, los autores son muy críticos sobre los efectos secundarios de este tipo de sellados y realizan una serie de recomendaciones que se deberían tener en cuenta a la hora de emplearlos; como utilizarlos solo con catéteres cuyos fabricantes hayan aprobado de forma explícita su uso, establecer recomendaciones de consenso sobre dosis, concentración óptima y duración de los sellados, o

Tabla II. Eficacia de los sellados de etanol para prevenir las infecciones asociadas a catéter en pacientes pediátricos con nutrición parenteral (40)

Estudio	Mouw, 2008	Jones, 2010	Cober, 2010	Wales, 2011
Diseño	Pre-post	Pre-post	Pres-post	Pre-post
Período	NC	07/2007-06/2009	06/2006-04/2008	11/2002-05/2010
Tamaño muestral	5	23	15	10
Edad (m)	Mediana: 10,55; rango: 4-27	Mediana: 18,3; RIC: 11,2-31,4	Media: 67,2; rango: 6-256,8	Mediana: 44; RIC: 31-129
Criterios de inclusión	Niños con SIC con NPD ciclada	Pacientes con FI: 3 m-18 a y > 5 kg	Pacientes con FI: < 25 a y > 5 kg	Pacientes con FI: < 25 a y > 5 kg para catéter de una luz o > 9 kg para catéter de 2 luces
Criterios de exclusión	NC	CVC/PICC para NPD/fluidos > 1 IAC en el año anterior	CVC/PAC para NPD De algo riesgo	CVC/PICC para NPD Cíclica con pausa > 4 h > 1 IAC
Definición de IAC	NC	Alergia documentada al etanol Objeción religiosa o social	NC	Alergia, hipersensibilidad o reacción documentada al etanol
Protocolo heparina (H) Protocolo etanol (E)	100 UI/ml Diario 0,5-2 ml de etanol 70%	1 o más cultivos positivos procedentes del CVC en ausencia de otro foco de infección 10 UI/ml 3 días a la semana Volumen del CVC de etanol 70%	Síntomas sistémicos y 1 o más cultivos positivos procedentes del CVC/periférico en ausencia de otro foco de infección 10 UI/ml Diario 0,2-1 ml de etanol 70%	ACVC temporal (femoral/yugular) Coagulopatía grave Cultivo positivo del CVC no relacionado con otro foco de bacteriemia 10 UI/ml Diario 1-3 ml de etanol 70%
Tipos de catéteres Seguimiento H:E (d)	T. sellado: > 4 h Instilado CVC tunelizado de silicona Total: 1936:538 Mediana: 538:3018	T. sellado: > 4 h Aspirado CVC tunelizados/PICC silicona Mediana 302:215 RIC:207-596:41-394	T. sellado: > 2 h Aspirado CVC tunelizados/PAC silicona Media: 263 DS+/-190 Rango: 23-652	T. sellado: > 4 h Instilado CVC tunelizados/PICC silicona Total: 9060:1821 Media:1086DS+/-666:227DS+/-64

IAC: infección asociada a catéter; NC: no comunicado; RIC: rango intercuartílico; SIC: síndrome de intestino corto; CVC: catéter venoso central; PICC: catéter central de inserción periférica; PAC: Port-a-Cath; H: heparina; E: etanol.

fomentar la realización de ensayos clínicos prospectivos y de gran tamaño, que arrojen un poco más de luz sobre la seguridad de este tipo de sellados.

La mayoría de los protocolos recomiendan aspirar el contenido del sellado para retirarlo, aunque, en ocasiones esto resulta complicado y no se puede extraer, introduciéndolo en la circulación sistémica. La entrada ocasional del etanol en el torrente circulatorio suele ser inocua, incluso en niños pequeños. El volumen de la luz de los catéteres pediátricos suele ser inferior a 1 ml. Las guías sobre el uso de etanol de la Academia Americana de Pediatría recomiendan que no se debe alcanzar una concentración en sangre superior a 25 mg/100 ml (lo que equivaldría a una concentración de alcohol en sangre del 0,025%) tras la administración de una dosis (47). La máxima concentración de alcohol en sangre que se podría alcanzar para un lactante de 5 kg incluso tras un bolo de 1,5 ml de etanol 70% sería de 0,024% (9).

Taurolidina

La taurolidina es un potente agente antiséptico producto de la condensación de taurinamida y formaldehído. Tiene un amplio espectro antimicrobiano, con actividad frente a gérmenes gram positivos, gram negativos y hongos, sin que se hayan descrito, hasta el momento, resistencias (48). Se ha visto, incluso, que la exposición prolongada a taurolidina no constituye un factor de riesgo para la selección de cepas resistentes (49). Se ha demostrado que su modo de acción incluye la transferencia de grupos metilo a grupos hidroxilo o amino presentes en las toxinas producidas por las bacterias o en la mureína de las paredes celulares de las bacterias. De esta forma, previene la adhesión de las bacterias a las superficies biológicas, así como la formación del biofilm y, por tanto, podría disminuir también el riesgo de colonización de los catéteres (50). Se ha comprobado que la taurolidina no es un

Tabla III. Número de sujetos que es necesario tratar para evitar un efecto (NNT) y efectos adversos (EA)

Estudio	NNT	EA (comunicados solo en el grupo de etanol)
	Tasa IAC Recambio de catéter	
Mouw, 2008	129 689	1/5 trombosis del CVC 1/5 dos episodios de CID 1/5 alteración integridad catéter
Jones, 2010	129 122	No EA
Cober, 2010	150 NC	1/15 TVP 3/15 familias se quejaron de dificultad temporal para infundir 7/15 pacientes tuvieron 20 rupturas de catéter (no significativas comparados con grupo control)
Wales, 2011	108 189	2/10 trombosis del CVC

IAC: infección asociada a catéter; CVC: catéter venoso central; NC: no consta; CID: coagulación intravascular diseminada; TVP: trombosis venosa profunda.

compuesto tóxico para los humanos, ya que se metaboliza rápidamente a taurina, dióxido de carbono y agua (51). Este agente se usó por primera vez como antiséptico en el tratamiento de infecciones como peritonitis y empiema (52,53). El desarrollo posterior de Taurolock® (Bio-Implant HealthCare, Winsen, Alemania), incorporando la taurolidina a una solución de sellado para catéteres centrales permitió que su uso se extendiese, preferentemente en pacientes oncológicos (54,55) y en hemodiálisis (56,57), con resultados alentadores en cuanto a la reducción de IAC en estos grupos de pacientes. Taurolock es una solución para el sellado de catéteres que contiene taurolidina (2%) y citrato (4%) como anticoagulante para prevenir la formación de trombos. Existe otro preparado comercial, que aún no está comercializado en España, pero sí en otros países europeos, llamado TauroSept® (Geistlich Pharma), que lleva únicamente taurolidina al 2%.

Los primeros artículos publicados sobre el uso de taurolidina en pacientes con nutrición parenteral datan de los años 90 (58,59); ambos era reportes de un único caso con una alta tasa de IAC, que descendía drásticamente tras la introducción de la taurolidina como sellado del catéter. En 2005 se publicó una pequeña serie de casos pediátricos de pacientes con NPD (60); pasando la tasa de infección de 10,8 episodios por cada 1.000 días de nutrición parenteral a 0,8 tras la introducción de los sellados con taurolidina. De hecho, en 5 de los 7 niños no se produjo ninguna infección durante el tiempo de estudio desde el inicio de la profilaxis con taurolidina. Si bien es cierto, la tasa de infección en este grupo de pacientes era muy alta, muy por encima de las tasas comunicadas en las principales series pediátricas de NPD.

Existen múltiples estudios realizados en pacientes adultos con NPD, con resultados muy positivos en cuanto a la reducción de la tasa de infección (51,61,62), especialmente en pacientes de riesgo, con infecciones de repetición. Sin embargo, cuando se ha evaluado el efecto de la taurolidina en poblaciones de pacientes con una tasa baja de infección, se ha visto que su uso no añadía ningún beneficio clínico a los sellados habituales con suero salino, siendo su coste mayor (63). El uso de sellados con taurolidina no incrementa el riesgo de trombosis u oclusión del catéter. En el momento actual

existen diferentes preparados disponibles en el mercado con taurolidina 2% asociada a citrato 4%, heparina (en concentraciones de 100 UI/ml y 500 UI/ml) o Urokinasa (25.000 UI).

Hasta la fecha, son muy pocos los estudios publicados en pacientes pediátricos (Tabla IV) (60,64-66). No tenemos conocimiento de que exista ningún ensayo clínico publicado sobre su uso en niños con NPD.

En cuanto al perfil de seguridad de la taurolidina, existe un caso descrito de trombocitopenia y neutropenia asociado a su uso intravenoso (67); pero, en general, son solo anecdóticos los casos de efectos adversos comunicados, como mal sabor de boca en el momento de la infusión. Parece ser que la taurolidina tiene también un efecto inmunomodulador mediante inhibición del factor de necrosis tumoral alfa y la interleukina 1. Se ha utilizado para el tratamiento de una larga lista de patologías infecciosas como peritonitis, osteomielitis, fascitis necrotizante o empiema sin que se hayan descrito efectos adversos relevantes asociados a su uso (48,55). El sellado de taurolidina es compatible con otras medicaciones intravenosas, así como con la nutrición parenteral (58). No existen estudios publicados acerca de cuál es el tiempo óptimo de duración del sellado. Según el fabricante, 2 horas son suficientes para que el sellado sea efectivo, aunque habitualmente el tiempo de duración empleado en los artículos publicados es mayor, siendo, al menos de 12 horas en la mayoría de los casos. Tampoco existen datos publicados sobre la periodicidad de uso de este tipo de sellados. En un estudio realizado en adultos con nutrición parenteral se vio que los sellados con taurolidina eran eficaces tanto en los pacientes en los que se administraba una vez a la semana como en aquellos que se la ponían todos los días (61). Sin embargo, el descenso en la tasa de infección fue mayor en aquellos que se ponían el sellado siempre después de la nutrición parenteral. En este grupo de pacientes se produjeron 22 infecciones en el periodo de estudio previo a la introducción de la taurolidina frente a solo 2 episodios de infección desde la introducción de la misma. Mientras, que, de las 6 infecciones, que se produjeron, en total, en el periodo de estudio en el que se usó el sellado de taurolidina como profilaxis, 4 fueron en pacientes que

Tabla IV. Estudios pediátricos sobre el uso de taurolidina

Estudio	Diseño/ tamaño muestral	Población/ tipo de catéteres	Tiempo de sellado/ periodicidad	Contenido sellado/manejo	Resultados	p	Efectos adversos
Jurewitsch B et al. (60)	Serie de casos 9	NPD CVC tipo Hickman/PICC	12 horas Tras cada infusión de NP	Taurolins 2% (Geistlich Pharma, Wolhusen, Switzerland) 3 ml	Reducción <i>tasa</i> de IAC de 10,8 a 0,8/1.000 días NP	NC	Ninguno
Chu HP et al. (64)	Retrospectivo Pre-post 19	NPD CVC tipo Hickman	> 12 horas Tras cada infusión de NP	Instilado Heparina 10 UI/ml (pre) vs. TauroLock (post) 0,7-1 ml	Reducción <i>tasa</i> de IAC de 8,6 a 1,1/1.000 días NP	0,02	Ninguno
Moller M et al. (65)	Ensayo clínico controlado randomizado Grupo control: 64 G. intervención: 65	Oncológicos 113 PAC/16 tunelizados	Variable	Instilado Grupo control: Heparina 250 UI (2,5 ml)/NC G. intervención: TauroLock HEP100 (2,5 ml)/NC	<i>Tasa de IAC</i> en grupo control: 1,4/1.000 días catéter <i>Tasa de IAC</i> en grupo intervención: 0,4/1.000 días	0,001	NC
Dümichen MJ (66)	Ensayo clínico controlado randomizado Grupo control: 36 G. intervención: 35	56 oncológicos; 15 tx médula ósea CVC tunelizado Broviac/Hickman	Variable	Grupo control: heparina 100 UI/ml/NC G. intervención: tauroLock/ NC	<i>Tasa de IAC</i> en grupo control: 1,3/1.000 días catéter <i>Tasa de IAC</i> en grupo intervención: 0,3/1.000 días	0,004	Náuseas, vómitos, mal sabor de boca, dolor torácico

CVC: catéter venoso central; IAC: infección asociada a catéter; NC: no consta; PAC: Port-a-cath.

se ponían el sellado una vez a la semana. En el caso de pacientes en hemodiálisis; sin embargo, lo habitual es que se administre el sellado después de cada sesión de diálisis, generalmente 3 veces a la semana. Hasta ahora, la práctica más generalizada, es que se ponga el sellado después de cada administración de la nutrición; pero sería interesante realizar más estudios en el futuro sobre la frecuencia óptica de administración de este tipo de sellados.

En cuanto al coste del sellado, su precio varía en función del preparado. En este momento, en nuestro país, está en torno a los 3 euros para los viales de 3 ml (con citrato o con heparina); que son los que se van a utilizar con más frecuencia en pediatría. Un coste que habría que añadir al de la nutrición parenteral.

No existe ningún estudio ni ensayo clínico que compare la eficacia de ambos productos, etanol frente a taurolidina. Está claro que la experiencia de uso con etanol es mayor y son también más numerosos los estudios publicados sobre su uso, tanto en pacientes adultos como pediátricos. Probablemente esto esté condicionado en gran medida porque la taurolidina es un compuesto que ha comenzado a utilizarse más recientemente y todavía no está disponible en Estados Unidos. Aún así, todavía existen ciertas dudas en cuanto a la seguridad del etanol, sobre todo acerca de su posible relación con el incremento del riesgo de trombosis y oclusión de los catéteres. En todo caso, parece que la indicación

de cualquiera de los dos quedaría restringida a aquellos pacientes que hayan tenido IAC (más de una en un año) o pacientes de riesgo; pues solo en esos grupos estaría justificado el gasto adicional por el beneficio clínico conseguido, teniendo en cuenta el alto coste que se deriva de un episodio de IAC.

SELLADO COMO TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON EL CATÉTER

Sellados con antibióticos

El uso de sellados con antibióticos para el tratamiento de las IAC se utiliza en combinación con la antibioterapia sistémica y consiste en la instilación de altas concentraciones de un antibiótico al que sea sensible el germen responsable de la infección en la luz del catéter. Este tipo de tratamiento se puede utilizar en pacientes con catéteres de larga duración, como es el caso de los pacientes con NPD, con el objetivo de poder salvar el catéter. Sin embargo, la probabilidad de éxito de esta terapia combinada dependerá de varios factores, como son el sitio de la infección (si existe tunelitis o infección del reservorio estaría indicada

la retirada del catéter, dada la baja probabilidad de erradicación) o el germen implicado en la misma (es más probable que exista respuesta adecuada si la infección está causada por un *S. coagulans-negativo* que por un *S. aureus*). La recurrencia de bacteriemia tras un ciclo de tratamiento antibiótico intravenoso es más probable cuando se deja el mismo catéter que cuando se retira (68). Este hecho refleja la incapacidad de la mayoría de los antibióticos para conseguir una concentración terapéutica necesaria para matar a los microorganismos que componen el biofilm (69,70). Como ya hemos señalado, las concentraciones de antibióticos deben ser de 100 a 1.000 veces superiores para erradicar las bacterias sésiles que componen los biofilms que para erradicar las bacterias circulantes. Por tanto, como la mayoría de las IAC son intraluminales y se producen a partir de un biofilm, la erradicación de dichas infecciones precisan del uso de concentraciones supratrapéuticas de antibiótico que permanezcan en contacto con el mismo durante horas-días, en forma de sellados.

El sellado se debe administrar siempre de forma combinada con antibioterapia sistémica, excepto en pacientes con varios cultivos positivos procedentes del catéter con crecimiento de *S. coagulans negativo* o bacilos gram negativos y cultivos concomitantes estériles de sangre periférica; en esos casos se podría realizar únicamente sellado del catéter durante 10-14 días sin tratamiento antibiótico sistémico asociado (71). En caso de infección por *S. aureus* o *Candida*, estaría indicado retirar el catéter, a menos que no exista disponibilidad de otra vía de acceso venoso. Comparado con las bacterias, las IAC por *Candida* son mucho más difíciles de erradicar mediante el uso de sellados; por lo que, en esos casos estaría indicado retirar siempre el catéter, y hacer un recambio sobre una guía en caso de que no exista otro acceso venoso disponible (71). En cuanto al *S. aureus*, en la serie más grande publicada sobre el uso de sellados para el tratamiento de infecciones asociadas a catéter central por este germen, se vio una tasa de fracaso del tratamiento del 50% (72).

En cuanto al tiempo de sellado, no debería exceder de 48 horas, aunque en este tipo de pacientes es poco probable que se pueda prolongar durante tanto tiempo, salvo que no tengan nutrición parenteral todos los días. Y, en el caso de que reciban parenteral diariamente, se debe intentar dejar sellado, al menos, 12 horas al día (71).

Aunque la duración del tratamiento varía enormemente en los diferentes estudios realizados, la mayoría utilizan sellados de 2 semanas de duración. En las últimas guías para el diagnóstico y manejo de las IAC de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomiendan realizar un sellado de 10-14 días para las infecciones por *S. coagulans negativos* y de 7-14 días para las infecciones por bacilos gram negativos y *Enterococos*. En los casos excepcionales de infección por *S. aureus* en los que no se pueda retirar el catéter, se podría realizar sellado del mismo junto con antibioterapia sistémica durante 4 semanas o valorar el recambio del catéter mediante una guía por otro con la luz impregnada de antibiótico. Hemos de tener en cuenta que cuando hablamos de duración

de tratamiento, nos referimos siempre desde el día del primer hemocultivo negativo (71).

Los sellados de antibiótico contienen la concentración deseada del antibiótico elegido (Tabla V) (73-79), que se suele mezclar con heparina o suero salino fisiológico hasta alcanzar un volumen suficiente para rellenar la luz del catéter (normalmente de 1-3 ml). En cuanto a la elección del antibiótico, la cefazolina se suele reservar para el tratamiento de los estafilococos meticilin-sensibles y la vancomicina es el agente de elección para los meticilin-resistentes. Para el tratamiento de infecciones por gram negativos, se pueden emplear sellados de ceftazidima, gentamicina o ciprofloxacino. La ampicilina es el agente de elección para el tratamiento de especies de *Enterococo* que sean sensibles a ampicilina, reservándose la vancomicina para enterococos resistentes a ampicilina (71,73). Se ha visto que se pueden producir rápidos descensos en la concentración del antibiótico en la parte distal de la luz del catéter tras la instilación del sellado (74), por lo que se recomienda mantener una concentración de vancomicina que sea > 1.000 veces la CMI₉₀ del estafilococo durante el tiempo que dure el sellado, que no debe ser superior a 48 horas. Es por eso que es preferible usar una concentración de vancomicina de 5 mg/ml que concentraciones menores (71).

Se ha visto que la vancomicina, la cefazolina y la ceftacídima permanecen estables en soluciones de heparina a temperaturas de 25 °C y 37 °C durante varios días (80). Sin embargo, no se pueden utilizar todas las combinaciones de antibiótico-heparina, puesto que puede haber precipitación cuando algunos antibióticos se mezclan con heparina.

Sellados con etanol

Existen varios estudios publicados sobre el uso de sellados con etanol para el tratamiento de las IAC: siete estudios

Tabla V. Concentraciones de diferentes antibióticos usadas para realizar sellados

Antibiótico, dosis	Heparina, UI/ml	Referencias
Vancomicina, 2,5 mg/ml	2.500 o 5.000	73,75
Vancomicina, 2,0 mg/ml	10	75
Vancomicina, 5,0 mg/ml	0 o 5.000	76,77
Ceftacídima, 0,5 mg/ml	100	78
Cefazolina, 5,0 mg/ml	2.500 o 5.000	73,77
Ciprofloxacino, 0,2 mg/ml	5.000	79
Gentamicina, 1,0 mg/ml	2.500	73
Ampicilina, 10,0 mg/ml	10 o 5.000	75

La vancomicina a 5 mg/ml es más eficaz que a 1 mg/ml para erradicar el estafilococo del biofilm (76). Se produce precipitación cuando se mezclan 10 mg/ml de vancomicina con 10.000 UI/ml de heparina; sin embargo, se ha visto que agitando la solución durante 10 segundos la precipitación se resuelve y la mezcla se mantiene estable durante al menos 72 horas a 37 °C (77).

La concentración máxima de ciprofloxacino está limitada por el riesgo de precipitación a concentraciones más altas.

retrospectivos no controlados, no randomizados y un estudio prospectivo no controlado (9). El problema es que existe una gran heterogeneidad en cuanto al diseño del estudio, el procedimiento de sellado, la concentración del etanol, el tiempo de sellado, el tiempo de intervención, las variables de resultado y el seguimiento, entre otros aspectos (Tabla VI) (30,31,45,81-86). También el tipo de pacientes incluidos eran muy diferentes. Por tanto, aunque los resultados de estos estudios podrían ser esperanzadores, muchos no aportan información fiable sobre la eficacia debido a la ausencia de un apropiado control de los datos o a la potencial presencia de factores de confusión. Por tanto, podemos decir que en este momento no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de sellados de etanol para el tratamiento de las IAC (recomendación C de las guías para el diagnóstico y manejo de las IAC de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas [71]).

CONCLUSIONES

El uso de sellados con etanol o taurolidina para prevenir el desarrollo de IAC estaría indicado en pacientes con NPD que hayan tenido más de una IAC en el año anterior o que se consideren pacientes de riesgo.

Los sellados con antibióticos están indicados en el tratamiento de bacteriemias asociadas a catéter central producidas por *S. coagulasa-negativo* o gram negativos asociados a un tratamiento sistémico, siempre que sean posibles, con el fin de poder salvar el catéter. Se debería llevar a cabo la retirada del mismo cuando existan signos de infección del punto de entrada o del trayecto subcutáneo, o cuando el germen responsable de la infección sea *S. aureus* o *Candida*. En este momento no se recomienda realizar sellados del catéter con etanol como tratamiento de IACI.

Tabla VI. Estudios sobre el uso de sellados de etanol en el tratamiento de CRBSI

Estudio	Diseño	Población/tipo de catéteres	N.º dosis/tiempo de sellado	Contenido sellado/manejo	Número de episodios	Tasa de éxito (%)	Efectos adversos
Blackwood et al. (81)	Retrospectivo No controlado	Niños Infección por <i>Cándida</i> AVC de larga duración	14-19 dosis 2-24 horas	70% etanol Volumen AVC Aspirado	3 episodios	100	Ninguno
McGrath et al. (45)	Retrospectivo No controlado	Niños Heterogénea Tunelizados, PICC, PAC	1-5 dosis 4-25 horas	70% etanol 0,3-1 ml Instilado	80 episodios	86	Disfunción del catéter (2,5%)
Valentine et al. (82)	Retrospectivo No controlado	Niños UCI AVC de larga y corta duración	1-5 dosis 5-48 horas	70% etanol Volumen AVC Instilado	26 episodios	92	Ninguno
Rajpurkar et al. (83)	Retrospectivo No controlado	Niños Hemofilia PAC	1-2 dosis 24-72 horas	70% etanol Volumen PAC Instilado	3 episodios	100	Ninguno
Broom et al. (84)	Prospectivo No controlado	Adultos Neoplasias hematológicas Tunelizado	5 dosis 4 horas	70% etanol Volumen AVC Aspirado	19 episodios	84	Mal sabor
Onland et al. (85)	Retrospectivo No controlado	Niños Heterogénea Tunelizados o PAC	5 dosis 12-24 horas	70% etanol Volumen AVC Aspirado	51 episodios	88	Ninguno
Ackoundou et al. (86)	Caso único Sin control	Adulto Diálisis Tunelizado	29 dosis No se conoce	60% etanol + heparina 3 ml Aspirado	1 episodio	100	Ninguno
Dannenberg et al. (31)	Retrospectivo Controles históricos	Niños Cáncer Tunelizados	3 dosis 20-24 horas	74% etanol 2,3 ml Instilado	39 episodios	67	Cefalea, náuseas, escalofríos, astenia
Ball et al. (30)	Caso único Sin control	Adulto NP AVC	14 dosis diarias 12 horas	100% etanol Volumen AVC	1 episodio	100	Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(2):118-26.
2. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: A 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(3):347-53.
3. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: A 25-year experience. *J Pediatr* 2004;145(2):157-63.
4. Knafelz D, Gambarara M, Diamanti A, et al. Complications of home parenteral nutrition in a large pediatric series. *Transplant Proc* 2003;35(8):3050-1.
5. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, et al. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr* 2000;19(5):355-9.
6. Candusso M, Faraguna D, Sperli D, et al. Outcome and quality of life in paediatric home parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 5:309-14.
7. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;248:1318-22.
8. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993;168(2):400-7.
9. Wolf J, Shenep JL, Clifford V, et al. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:18-25.
10. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8(9):881-90.
11. Moreau E, Bresson V, Bosdure E, et al. Infections of central venous catheters in home parenteral nutrition: a retrospective monocentric study over 2 years. *Arch Pediatr* 2014;21(6):571-8.
12. Diamanti A, Conforti A, Panetta F, et al. Long-term outcome of home parenteral nutrition in patients with ultra-short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(4):438-42.
13. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003;124(6):1651-61.
14. Bagnall-Reeb H. Evidence for the use of the antibiotic lock technique. *J Infus Nurs* 2004;27(2):118-22.
15. Quarello F, Forneis G. Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purif* 2002;20(1): 87-92.
16. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Summary of recommendations: guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):1087-99.
17. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis or randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):83-93.
18. Chambers ST, Peddie B, Pithie A. Ethanol disinfection of plastic-adherent micro-organisms. *J Hosp Infect* 2006;63:193-6.
19. Balestrino D, Soweine B, Charbonnel N, et al. Eradication of microorganisms embedded in biofilm by an ethanol-based catheter lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3204-9.
20. Nett JE, Guite KM, Ringeisen A, et al. Reduced biocide susceptibility in *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3411-3.
21. Sherertz RJ, Boger MS, Collins CA, et al. Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(5):1865-8.
22. Cober MP, Johnson CE. Stability of 70% alcohol solutions in polypropylene syringes for use in ethanol-lock therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:2480-2.
23. Pomplun M, Johnson JJ, Johnston S, et al. Stability of a heparin-free 50% ethanol lock solution for central venous catheters. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:33-7.
24. Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, et al. The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26: 708-14.
25. Guenu S, Heng AE, Charbonne F, et al. Mass spectrometry and scanning electron microscopy study of silicone tunneled dialysis catheter integrity after an exposure of 15 days to 60% ethanol solution. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:229-36.
26. Vercaigne LM, Takla TA, Raghavan J. Long-term effect of an ethanol/sodium citrate locking solution on the mechanical properties of hemodialysis catheters. *J Vasc Access* 2010;11:12-6.
27. Bell AL, Jayaraman R, Vercaigne LM. Effect of ethanol/trisodium citrate lock on the mechanical properties of carbothane hemodialysis catheters. *Clin Nephrol* 2006;65:342-8.
28. Yokoyama H, Aoyama T, Nakajima K, et al. Investigation of the cause of polyurethane catheter cracking during constant infusion of etoposide (VP16) injection - Analysis of ethanol eluting materials from catheter. *Yakugaku Zasshi* 2003;123:799-803.
29. Maiefski M, Rupp ME, Hermsen ED. Ethanol lock technique: Review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1096-118.
30. Ball PA, Brokenshire E, Parry B, et al. Ethanol locking as a possible treatment for microbial contamination of long-term central venous catheters. *Nutrition* 2003;19(6):570.
31. Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, et al. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(8):616-21.
32. John BK, Khan MA, Speerhas R, et al. Ethanol lock therapy in reducing catheter-related bloodstream infections in adult home parenteral nutrition patients: Results of a retrospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36(5):603-10.
33. Wales PW, Kosar C, Carricato M, et al. 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(5);46(5):951-6.
34. Cober MP, Kovacevich DS, Teitelbaum DH. Ethanol-lock therapy for the prevention of central venous access device infections in pediatric patients with intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(1):67-73.
35. Jones BA, Hull MA, Richardson DS, et al. Efficacy of ethanol locks in reducing central venous catheter infections in pediatric patients with intestinal failure. *J Pediatr Surg* 2010;45(6):1287-93.
36. Mouw E, Chessman K, Leshner A, et al. Use of an ethanol lock to prevent catheter-related infections in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1025-9.
37. Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31(4):302-5.
38. Sanders J, Pithie A, Ganly P, et al. A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(4):809-15.
39. Slobbe L, Doorduyn JK, Lugtenburg PJ, 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.
40. Oliveira C, Nasr A, Brindie M, et al. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: A meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129(2):318-29.
41. Martin JM, Hoyson M, Squires RH. Ethanol Lock Therapy for the Prevention of Catheter Related Blood Stream Infections in Pediatric Patients. Poster Presentation at the 48th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. IDSA; October 21-24, 2010; Vancouver, BC, Canada.
42. Laird J, Soutar R, Butcher I. Complications of the ethanol-lock technique in the treatment of central venous catheter sepsis. *J Infect* 2005;51:338.
43. Wong T, Clifford V, McCallum Z, et al. Central venous catheter thrombosis associated with 70% ethanol locks in pediatric intestinal failure patients on home parenteral nutrition: A case series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;36:358-60.
44. Kayton ML, Garmey EG, Ishill NM, et al. Preliminary Results of a Phase I Trial of Prophylactic EthanolLock Administration to Prevent Mediport Catheter-Related Bloodstream Infections. *J Pediatr Surg* 2010; 45(10):1961-6.
45. McGrath EJ, Salloum R, Chen X, et al. Short-dwell ethanol lock therapy in children is associated with increased clearance of central line-associated bloodstream infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50(10):943-51.
46. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2611-9.
47. American Academy of Pediatrics. Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics* 1984;73:405-7.
48. Shah CB, Mittelman MW, Costerton W, et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(2):1674-9.
49. Olthof ED, Rentenaar FJ, Rijs AJ, et al. Absence of microbial adaptation to tauridine in patients on home parenteral nutrition who develop catheter-

- ter-related bloodstream infections and use taurolidine locks. *Clin Nutr* 2013;32(4):538-42.
50. Gorman SP, McCafferty DF, Woolfson AS, et al. Reduced adherence of micro-organisms to human mucosal epithelial cells following treatment with taurolin, a novel anti-microbial agent. *J Appl Bacteriol* 1987;62:315-20.
 51. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, et al. 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.
 52. Browne MK. The treatment of peritonitis by an antiseptic-taurolin. *Pharmatherapeutica* 1981;2:517-22.
 53. Conlan AA, Abramor E, Delikaris P, et al. Taurolidine instillation as therapy for empyema thoracis. A prospective study of 50 patients. *S Afr Med J* 1983; 64:653-5.
 54. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, et al. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CAVD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis* 2008;8:102.
 55. Koldehoff M, Zarkzewski JL. Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:491-5.
 56. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, 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.
 57. Taylor C, Cahill J, Gerrish M, et al. A new hemodialysis catheter-locking agent reduces infections in haemodialysis patients. *J Ren Care* 2008;34:116-20.
 58. Johnston DA, Phillips G, Perry M, et al. Taurolin for the prevention of parenteral nutrition related infection: antimicrobial activity and long-term use. *Clin Nutr* 1993;12:365-8.
 59. Jurewitsch B, Lee T, Park J, et al. Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infection. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:242-4.
 60. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr* 2005;24:462-5.
 61. Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, 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.
 62. Olthof ED, Versleijen MW, Huisman-de Waal, et al. Taurolidine lock is superior to heparin lock in the prevention of catheter related bloodstream infections and occlusions. *PLoS One* 2014;9(11):e111216.
 63. Klek S, Szczepanek K, Hermanowicz A, et al. Taurolidine lock in home parenteral nutrition in adults: results from an open-label randomized controlled clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(3):331-5.
 64. Chu HP, Brind J, Tomar R, et al. 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.
 65. Moller M, Kjolseth J, Schroder H. Central Venous Catheters and Catheter Locks in Children With Cancer: A Prospective Randomized Trial of Taurolidine Versus Heparin. *Pediatr Blood Cancer*. August 2013;60(8):1292-8.
 66. Dümichen MJ, Seeger K, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *Journal of Hospital Infection* 80(2012):304-9.
 67. Sherertz RJ, Boger MS, Collins CA, et al. Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1865-8.
 68. Raad I, Davis S, Khan A, et al. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:215-21.
 69. Gaillard JL, Merino R, Pajot N, et al. Conventional and nonconventional modes of vancomycin administration to decontaminate the internal surface of catheters colonized with coagulase-negative staphylococci. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:593-7.
 70. Pascual A, Ramírez de Arellano E, Martínez L, et al. Effect of polyurethane catheters and bacterial biofilms on the in-vitro activity of antimicrobials against *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect* 1993;24:211-8.
 71. Mermel LA, Allon M, Bouza E, 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): 1-45.
 72. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteremia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1172-80.
 73. Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002;61:1136-24.
 74. Soriano A, Bregada E, Marques JM, et al. Decreasing gradient of antibiotic concentration in the lumen of catheters locked with vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:659-61.
 75. Robinson JL, Tawfik G, Saxinger L, et al. Stability of heparin and physical compatibility of heparin/antibiotic solutions in concentrations appropriate for antibiotic lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:951-3.
 76. Lee JY, Ko KS, Peck KR, et al. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1110-5.
 77. Vercaigne LM, Sitar DS, Penner SB, et al. Antibiotic-heparin lock: in vitro antibiotic stability combined with heparin in a central venous catheter. *Pharmacotherapy* 2000;20:394-9.
 78. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteremia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:90-4.
 79. Droste JC, Jeraj HA, MacDonald A, et al. 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.
 80. Anthony TU, Rubin LG. Stability of antibiotics used for antibiotic-lock treatment of infections of implantable venous devices (ports). *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2074-6.
 81. Blackwood RA, Klein KC, Micel LN, et al. Ethanol locks therapy for resolution of fungal catheter infections. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1105-7.
 82. Valentine KM. Ethanol lock therapy for catheter-associated blood stream infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e292-e296.
 83. Rajpurkar M, Boldt-Macdonald K, McLenon R, et al. Ethanol lock therapy for the treatment of catheter-related infections in haemophilia patients. *Haemophilia* 2009;15:1267-71.
 84. Broom J, Woods M, Allworth A, et al. Ethanol lock therapy to treat tunneled central venous catheter-associated blood stream infections: Results from a prospective trial. *Scand J Infect Dis* 2008;40:399-406.
 85. Onland W, Shin CE, Fustar S, et al. Ethanol-lock technique for persistent bacteremia of long-term intravascular devices in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1049-53.
 86. Ackoundou-N'guesssan C, Heng AE, Guenu S, et al. Ethanol lock solution as an adjunct treatment for preventing recurrent catheter-related sepsis—first case report in dialysis setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 3339-40.