

Caso clínico

Taurolidina como tratamiento adyuvante en casos de peritonitis recidivante en pacientes en diálisis peritoneal

Kamila Klimek*, Nuria Aresté Fosalba, Miguel Ángel Ramírez López, Antonia Concepción Gómez Castilla y Mercedes Salgueira Lazo

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2018

Aceptado el 27 de marzo de 2019

On-line el 15 de junio de 2019

Palabras clave:

Diálisis peritoneal
Peritonitis
Taurolidina
Biofilm

Keywords:

Peritoneal dialysis
Peritonitis
Taurolidine
Biofilm

R E S U M E N

La peritonitis recidivante en pacientes en diálisis peritoneal es una de las complicaciones que ponen en riesgo la continuidad de la técnica. Se asocia a menudo con la formación de biofilm en la luz del catéter. Hasta la fecha, su retirada sigue siendo la única actitud recomendada. Debido a sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas, se ha utilizado taurolidina para el sellado de catéteres de vías centrales y de hemodiálisis. A pesar de los buenos resultados obtenidos, no existen datos sobre su utilidad en diálisis peritoneal.

Se presentan 5 casos de peritonitis recidivante en los que se utilizó sellado con taurolidina (TauroLock™ HEP 500) tras cumplir tratamiento antibiótico. Se realizó un seguimiento medio de 13,4 meses para la detección de recidivas. En 4 pacientes con infecciones provocadas por *Staphylococcus epidermidis* se consiguió la erradicación. En el caso restante, causado por *Staphylococcus aureus*, el sellado con taurolidina fue inefectivo y precisó la retirada del catéter.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Taurolidine as adjuvant treatment of relapsing peritonitis in peritoneal dialysis patients

A B S T R A C T

Relapsing peritonitis in peritoneal dialysis patients is one of the complications that jeopardizes the continuity of the technique. It is often associated with the formation of biofilm in the lumen of the catheter. To date, its removal remains the only recommended attitude. Due to its antimicrobial and antifungal properties, taurolidine has been previously used for the sealing of central line catheters and hemodialysis. Despite the good results obtained, there is no evidence available regarding its utility in peritoneal dialysis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: klajmus@wp.pl (K. Klimek).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.03.014>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

This case report describes the use of taurolidine (TauroLock™ HEP 500) in 5 patients with relapsing peritonitis after antibiotic treatment completion. Mean follow-up for the detection of recurrences was 13.4 months. In 4 patients with infections caused by *Staphylococcus epidermidis*, eradication was achieved. In the remaining case, caused by *Staphylococcus aureus*, the taurolidine seal was ineffective and the removal of the catheter was required.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La peritonitis recidivante es un cuadro clínico en el que un nuevo episodio de infección peritoneal ocurre en menos de 4 semanas desde el fin del tratamiento del anterior, siendo causado por el mismo germen. En pacientes en diálisis peritoneal (DP) se asocia a menor tasa de curación, problemas de ultrafiltración y a un aumento del riesgo de fracaso de la técnica¹. A menudo es provocada por la formación de biofilm dentro de la luz del catéter. Debido a la capa de exopolisacáridos producidos por las bacterias, la penetración de los antimicrobianos es limitada y la erradicación muy dificultosa². A pesar de existir estudios sobre tratamientos adyuvantes, la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal (ISPD) recomienda la retirada del catéter en caso de peritonitis recidivante^{1,3,4}. Esto conlleva la salida transitoria del paciente del programa de diálisis peritoneal, o incluso la transferencia definitiva a hemodiálisis.

Un derivado del ácido taurínico llamado taurolidina ha demostrado su eficacia en la erradicación de biofilms causados por grampositivos y gramnegativos, así como por *Candida albicans*⁵. Por este motivo, se ha extendido su uso como sellado de vías centrales y de nutrición parenteral y de catéteres para hemodiálisis como prevención de bacteriemias⁶⁻⁸. A pesar de sus buenos resultados, hay escasa experiencia sobre su uso en DP. Dado su amplio espectro antimicrobiano, podría ser una alternativa terapéutica en peritonitis recidivantes o de repetición relacionadas con la formación de biofilm.

Presentamos nuestra experiencia de sellado con taurolidina en 5 pacientes con peritonitis recidivante tratados en nuestra Unidad de DP desde enero de 2016 hasta julio de 2018. El compuesto utilizado fue TauroLock™ HEP 500 (taurolidina-citrato 4% combinada con heparina).

Casos clínicos

Se trataron 5 pacientes varones incluidos en programa de DP con catéteres implantados mediante técnica quirúrgica. Todos habían realizado un entrenamiento de forma correcta antes del comienzo de la diálisis en el domicilio. El tiempo medio desde el comienzo de la DP hasta el primer episodio de peritonitis recidivante fue de 16,4 meses. Las características clínicas de los pacientes se presentan en la [tabla 1](#). La vancomicina intraperitoneal durante 2 semanas fue el antibiótico de elección en todos los casos, según el antibiograma. Sus niveles fueron controlados periódicamente. Entre los episodios de peritonitis, la adecuación de la técnica de diálisis fue reevaluada por la enfermera de la Unidad de DP. En ningún

caso se objetivó infección del orificio de salida del catéter peritoneal.

El sellado se realizó con TauroLock™ HEP tras finalizar el tratamiento antibiótico (usando el volumen exacto del catéter peritoneal), con la precaución de tener el abdomen lleno para evitar el posible dolor durante la infusión. La administración se hizo de forma muy lenta y el catéter permaneció sellado durante 12 h. Dado que el tratamiento siempre iba a ser administrado en consulta, se establecieron 2 protocolos diferenciados según el paciente estuviera en diálisis peritoneal automatizada (DPA) o en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Se muestran ambos protocolos en la [tabla 2](#).

En el 80% de casos el sellado con taurolidina fue efectivo. Las peritonitis causadas por *Staphylococcus epidermidis* no volvieron a recidivar independientemente del tipo de técnica de diálisis utilizada. Los pacientes no han vuelto a presentar nuevos episodios de peritonitis causados por el mismo germen hasta la fecha. El tiempo medio de seguimiento posterior fue de 13,4 meses. No se registraron efectos secundarios a lo largo del tratamiento.

El paciente número 5 mantuvo cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* a pesar del sellado con taurolidina. Posteriormente se administró rifampicina oral y se realizó el sellado adicional con urocinasa, sin obtener resultado. El cambio de antibiótico a la combinación de daptomicina, tanto para el sellado del catéter como en administración intravenosa, no obtuvo los resultados esperados. Finalmente, el paciente precisó la retirada del catéter y su transferencia a hemodiálisis. Falleció a los pocos meses por una sepsis de tejidos blandos.

Discusión

A pesar de múltiples intentos por salvar los catéteres peritoneales en caso de peritonitis recidivante, a menudo su retirada sigue siendo la única recomendación¹. Demoulin y Goffin, en un estudio retrospectivo con la combinación de urocinasa intraperitoneal y rifampicina oral, lograron mantener sin retirar el 64% de los catéteres peritoneales en peritonitis asintomáticas por estafilococo coagulasa negativo³. Sin embargo, el beneficio de la urocinasa intraperitoneal en peritonitis refractarias no se ha confirmado en ensayos aleatorizados^{9,10}. Con respecto a las peritonitis por *S. aureus*, se describe una reducción del riesgo de recidiva con el uso de rifampicina adyuvante durante 5-7 días¹¹. Esta opción terapéutica fracasó en nuestro caso número 5. En la literatura también están descritas series de peritonitis recidivantes tratadas favorablemente con sellado con antibióticos, pero se necesitan más estudios para ampliar su uso^{2,12}.

Tabla 1 – Características clínicas de los pacientes

| N.º | Edad (años) | Tipo de técnica | Tipo de catéter peritoneal | Tiempo desde inicio DP hasta 1.º episodio de peritonitis (meses) | Germen | Fecha de episodios peritonitis previos | Tratamiento antibiótico | Tiempo de seguimiento tras sellado con taurolidina (meses) | Nuevos episodios de peritonitis tras sellado con taurolidina | Retirada del catéter peritoneal |
|-----|-------------|-----------------|--|--|-----------------------|--|---|--|--|---------------------------------|
| 1 | 67 | DPCA | Cuello de cisne con punta recta | 34 | <i>S. epidermidis</i> | Jun-17 Jul-17 Sep-17 | Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) + Taurolock-Hep | 10 | No | No |
| 2 | 69 | DPCA | Cuello de cisne con punta recta | 12 | <i>S. epidermidis</i> | Abr-17 May-17 Sep-17 | Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) + sellado de urocinasa Vancomicina IP (14 d) + Taurolock-Hep | 10 | No | No |
| 3 | 72 | DPA | Cuello de cisne con punta recta | 8 | <i>S. epidermidis</i> | Oct-15 Ene-16 Mar-16 Abr-16 | Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) + Taurolock-Hep | 28 | No | No |
| 4 | 60 | DPCA | Cuello de cisne con punta recta | 11 | <i>S. epidermidis</i> | Abr-16 May-16 Jun-16 | Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) + Taurolock-Hep | 13 | No | No |
| 5 | 85 | DPCA | Cuello de cisne con punta en cola de cerdo | 17 | <i>S. aureus</i> | Feb-16 Mar-16 Abr-16 Jul-16 Ago-16 | Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) Vancomicina IP (14 d) + Taurolock-Hep Vancomicina IP + rifampicina oral (14 d) + sellado de urocinasa Daptomicina i.v. + sellado de daptomicina (15 d) | 6 | Sí | Sí |

d: días; DP: diálisis peritoneal; DPA: diálisis peritoneal automatizada; DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria; IP: intraperitoneal; i.v.: intravenosa.

Tabla 2 – Protocolo de administración de taurolidina según técnica de diálisis peritoneal

| Tipo de técnica | Protocolo |
|-----------------|---|
| DPA | Catéter sellado con volumen exacto de TauroLock™ HEP 500 durante el intercambio diario (tiempo de permanencia mínimo de 12 h) Sellado diario durante los 5 primeros días y posteriormente 2 veces a la semana las siguientes 4 semanas |
| DPCA | Catéter sellado con volumen exacto de TauroLock™ HEP 500 durante intercambio con icodextrina o líquido con glucosa (tiempo de permanencia mínimo de 12 h) Sellado 2 veces a la semana durante 4 semanas |

DPA: diálisis peritoneal automatizada; DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Actualmente existe escasa evidencia sobre la utilidad de la taurolidina en DP. Gallieni et al. publicaron un caso de peritonitis fúngica tratada con lavados intraperitoneales de taurolidina que fracasó debido al dolor intenso originado durante el procedimiento¹³. Se han comunicado 2 casos de peritonitis recidivante por *S. epidermidis* y *Micrococcus luteus* tratados mediante sellado con taurolidina con buenos resultados¹⁴. En nuestra serie, el sellado con taurolidina evitó en todos los casos las recidivas causadas por *S. epidermidis*, mientras que no se mostró eficaz en el caso de *S. aureus*. Esta situación se podría explicar extrapolando los resultados del trabajo de Liu et al.¹⁵: en este metaanálisis de 3 ensayos sobre la prevención de bacteriemias con solución de taurolidina, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de infecciones causadas por grampositivos, pero sí en gramnegativos. Sin embargo, la mayoría de los casos del citado estudio fueron provocados por *S. aureus*¹⁶⁻¹⁸. Cabe destacar que en nuestra serie solo se trató un caso de peritonitis por *S. aureus*, por lo que para extraer conclusiones se necesitaría un mayor tamaño muestral. Por otro lado, en un estudio con pacientes pediátricos con cáncer, se describe una reducción significativa de las infecciones de accesos centrales causadas por estafilococos coagulasa negativos y *S. epidermidis* meticilinorresistente mediante el uso de taurolidina-citrato¹⁹.

Dadas las escasas publicaciones sobre su uso en DP, no hay evidencias respecto al adecuado protocolo de administración. Partiendo de las premisas de mantener el sellado al menos 12 h y de su administración en consulta, se establecieron los 2 protocolos ya comentados. Idealmente, se consideró que el sellado debería ser diario y que no supondría ningún problema en DPA. En el caso de los pacientes en DPCA, el día del sellado solo podrían realizarse 2 intercambios (para no interferir con el descanso nocturno). Esto dificultaría el tratamiento diario por riesgo de infradiálisis, por lo que en la primera semana solo se realizaron 2 tratamientos frente a los 5 de los pacientes en DPA. Como medida adicional, el día posterior al sellado se les recomendó realizar un intercambio más al que tenían prescrito en su esquema. A la luz de los resultados, y dado que la mayoría de los pacientes estaban en DPCA, podría aplicarse este protocolo (con menor número de dosis) también a los pacientes en DPA.

Los resultados observados en esta serie son prometedores. No obstante, el pequeño tamaño muestral supone una limitación a la hora de intentar generalizar su uso en la práctica clínica habitual. Serían necesarios estudios prospectivos

controlados y aleatorizados con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

Conclusiones

La solución de taurolidina fue efectiva en 4 de 5 de nuestros pacientes con peritonitis recidivante. Previno los nuevos episodios de peritonitis en todos los casos causados por *S. epidermidis*. No se registraron efectos adversos con este tratamiento. Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral y aleatorizados para poder hacer recomendaciones con mayor evidencia.

Financiación

Los autores no han recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2016;36:481-508.
- Wong SS, Lau WY, Chan PK, Wan CK, Cheng YL. Antibiotic lock in tenckhoff catheter for biofilm-associated peritonitis. *Perit Dial Int.* 2017;37:475-7.
- Demoulin N, Goffin E. Intraperitoneal urokinase and oral rifampicin for persisting asymptomatic dialysate infection following acute coagulase negative Staphylococcus peritonitis. *Perit Dial Int.* 2009;29:548-53.
- Williams AJ, Boletis I, Johnson BF, Raftery AT, Cohen GL, Moorhead PJ, et al. Tenckhoff catheter replacement or intraperitoneal urokinase: a randomised trial in the management of recurrent continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) peritonitis. *Perit Dial Int.* 1989;9:65-7.
- Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, et al. Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1674-9.
- Hulshof EC, Hanff LM, Olieman J, de Vette S, Driessen GJ, Meeussen C, et al. Taurolidine in pediatric home parenteral nutrition patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:233-5.

7. Murray EC, Deighan C, Geddes C, Thomson PC. Taurolidone-citrate-heparin catheter lock solution reduces staphylococcal bacteraemia rates in haemodialysis patient. *QJM*. 2014;107:995-1000.
8. Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ. Taurolidone 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.
9. Tong MK, Leung KT, Siu YP, Lee KF, Lee HK, Yung CY, et al. Use of intraperitoneal urokinase for resistant bacterial peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Nephrol*. 2005;18:204-8.
10. Gadallah MF, Tamayo A, Sandborn M, Ramdeen G, Moles K. Role of intraperitoneal urokinase in acute peritonitis and prevention of catheter loss in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2000;16:233-6.
11. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Law MC, Chung KY, Yu S, et al. *Staphylococcus aureus* peritonitis complicates peritoneal dialysis: review of 245 consecutive cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:245-51.
12. Klaus G, Schäfer F, Querfeld U, Soergel M, Wolf S, Mehls O, et al. Treatment of relapsing peritonitis in pediatric patients on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial*. 1992;8:302-5.
13. Gallieni M, Chiarelli G, Olivi L, Cozzolino M, Cusi D. Unsuccessful application of taurolidone in the treatment of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 2011;75:70-3.
14. Aragón-Sorrosal S, Sobrado-Sobrado M, Mayordomo-Sanz A, Bonache Tur D, Quintela Martínez M, Alicarte Gracia AI. Protocolo de sellado de catéter de diálisis peritoneal con taurolidina en peritonitis recidivante: un método para evitar la retirada de catéter. *Enferm Nefrol*. 2014;17 Supl. 1:109-15.
15. Liu H, Liu H, Deng J, Chen L, Yuan L, Wu Y. Preventing catheter-related bacteremia with taurolidone-citrate catheter locks: a systematic review and meta-analysis. *Blood Purif*. 2014;37:179-87.
16. Betjes MG, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidone-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1546-51.
17. Dumichen MJ, Seeger K, Lode HN, Kühl JS, Ebell W, Degenhardt P, et al. Randomized controlled trial of taurolidone citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect*. 2012;80:304-9.
18. Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, et al. A randomized double-blind controlled trial of taurolidone-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:1060-8.
19. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidone-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2008;8:102.