

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

**Estudio comparativo sobre la utilidad de heparina en la
prevención de trombosis de catéteres venosos
centrales en pacientes pediátricos**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A**

DR. JORGE CORTES SAUZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BRACHO BLANCHET

MEXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme terminar mis objetivos

A los niños porque siempre serán un ejemplo de vida

A mis padres por estar conmigo y ser un ejemplo

A Alicia porque siempre te lo agradeceré y por tu apoyo

A la Fam. Jiménez por estar conmigo en estos cuatro años

A Luis y Emilio por la fuerza que me dan

A mis hermanos por el apoyo incondicional

A mis sobrinos porque espero ser un ejemplo

Al Dr. Bracho por el apoyo en este proyecto y sus enseñanzas

Al Dr. Nieto por ser un ejemplo a seguir

A mis profesores por todas sus enseñanzas

A mis compañeros y amigos por el tiempo que compartimos juntos

INDICE

• Introducción	1
• Justificación	8
• Hipótesis	9
• Objetivo	10
• Material y métodos	11
○ Diseño	11
○ Universo	11
○ Tamaño de la muestra	11
○ Definición del grupo experimental	11
○ Definición del grupo control	11
○ Criterios de inclusión	11
○ Criterios de no inclusión	12
○ Criterios de eliminación	12
○ Criterios de falla	12
○ Variables y unidades de medida	12
○ Maniobra experimental	13
○ Consideraciones éticas	14
○ Limitaciones del estudio	14
○ Análisis estadístico	14
○ Desarrollo del estudio	14
• Resultados	16
• Discusión	27
• Referencias bibliográficas	30

INTRODUCCION

El acceso vascular comprende una serie de procedimientos mediante los cuales el médico accede al sistema venoso o arterial de los pacientes con diversos fines. El más usual es el venoso para la administración de medicamentos, soluciones parenterales, toma de productos, presiones, etc. Para decidir el tipo de catéter así como el sitio de colocación del mismo se toman en cuenta diversos aspectos como el tipo de soluciones a administrar, el tiempo de necesidad del acceso así como el motivo por el cuál se necesita éste.

Los tipos de accesos vasculares son básicamente la venoclisis periférica y el catéter venoso central (CVC) con o sin reservorio subcutáneo. El catéter venoso central se refiere a la colocación de un catéter a través de diversos sitios pero cuya punta se llega a localizar en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior o inferior.

Existe una gran diversidad de catéteres, en nuestro medio se utilizan con mayor frecuencia los de poliuretano y pueden ser de uno, dos o tres lúmenes. Cuando se requiere alimentación parenteral, aplicación de medicamentos y además una vía para muestras venosas, conviene colocar un catéter de dos o tres vías; sin embargo estos tienen aparentemente mayor riesgo de infección que los de un solo lumen (1).

En cuanto al sitio, la mayoría de autores coinciden en usar en primer término las venas del cuello y la subclavia (2-5), sin embargo hay una gran cantidad de venas que pueden ser cateterizadas como la safena, femoral, basílica, cefálica, epigástrica e incluso la vena cava (6-10). Es factible colocar los catéteres por venodisección o por punción externa. Existen catéteres muy delgados que se pueden introducir por una vena periférica superficial y llegar al corazón, con el inconveniente del escaso

calibre (11). Las complicaciones inmediatas por la inserción del catéter se observan en relación con la vena seleccionada; así, la punción subclavia o yugular interna se asocian más a hematoma, neumotórax, derrame pleural (12–13).

Las complicaciones a corto plazo más temidas son la flebitis, la infección y la trombosis del catéter. Asimismo se cree que la deficiencia de proteína C y S, así como la presencia del anticoagulante lúpico pueden ser factores que contribuyan en niños a tener trombosis venosa en diversos niveles incluyendo la trombosis del catéter (14).

La trombosis asociada a catéter es un fenómeno muy conocido y ampliamente referido en la literatura (15-16), su manifestación puede variar, desde el mal funcionamiento del catéter hasta la oclusión completa de su luz, la trombosis del vaso que se puede extender incluso a cavidades cardiacas y por último, la grave consecuencia de que se desprenda un trombo ocasionando embolia pulmonar grave o sistémica (17). Se sabe que aproximadamente el 20% de las trombosis venosas profundas en niños son secundarias al uso de catéteres venosos centrales (18). Por otro lado la asociación de trombosis del catéter con infección del mismo como causa de flebitis, septicemia o endocarditis es un hecho bien conocido (19-20).

El proceso que implica la trombosis del catéter conlleva a varias etapas: se cree que en el primer paso, el proceso de interacción entre la sangre y la superficie del catéter es la adsorción y la alteración conformacional de algunas proteínas plasmáticas. Las proteínas son activadas por el contacto con la superficie extraña inmediatamente se disparan la adhesión plaquetaria y la coagulación sanguínea.

También pueden iniciarse de igual manera procesos dependientes del complemento. En etapas posteriores se piensa que la alteración de las proteínas es menos severa y entonces predominan los mecanismos de defensa del huésped. A este proceso se le llama precondicionamiento proteico del catéter (21).

Posteriormente empiezan a depositarse pequeñas capas de fibrina que tienden a confluir y obstruir el flujo sanguíneo a través de la vena. Dicho proceso se ha comprobado desde las primeras 24 horas de colocado el catéter (22).

El material con el que esta fabricado el catéter influye en su trombogenicidad, se sabe que el fluoroetilen – propileno ocasiona mucho más flebitis – paso previo a la trombosis venosa – que el teflón, por ello se ha intentado unir heparina de diversas maneras a los catéteres para disminuir su trombogenicidad con resultados que demuestren su efectividad al compararse con catéteres que no tiene heparina en su superficie (23-24).

Analizando el sitio de colocación del catéter venoso central, se pensaba que si se colocaba en un vaso grande se disminuía la frecuencia de la trombosis, sin embargo desde los primeros años de la década de los setenta se comprobó que la trombosis es un fenómeno común independientemente del sitio de inserción del mismo (25).

En cuanto a la heparina como anticoagulante es bien conocida su indicación para prevenir trombosis venosa profunda en pacientes con alto riesgo a dosis de 5,000 unidades cada 8 a 12 horas por vía subcutánea (26). También se ha utilizado para prevenir tromboembolia pulmonar (27), en arteriografía coronaria (28) y como tratamiento de la flebitis supurativa (29). En niños específicamente Nuss ha reportado su uso para la trombosis de vena renal en neonatos, habiendo como meta alargar el tiempo de coagulación hasta 140-200 segundos, sin embargo reportan complicaciones de sangrado y no pudieron controlar la trombosis de la vena renal (30). Rackoff en 995 publica sus resultados en niños con cáncer utilizando heparina contra heparina y vancomicina para prevenir infecciones relacionadas a catéter no encontrando diferencias significativas en cuanto a trombosis del catéter (31). Desde la década de los cincuenta existe gran preocupación específicamente por prevenir la trombosis relacionada a catéter y desde entonces se intentan métodos para disminuir su frecuencia. En 1959 Mc Fair afirma que la trombosis de los catéteres está influida por varios factores como la duración del tratamiento que tiene una relación directamente proporcional con la frecuencia de

trombosis, el tipo de soluciones administradas enfatizando la mayor frecuencia de trombosis con solución de dextrosa; en su estudio utilizó heparina a dosis de 200 Unidades Internacionales (UI) por cada 100ml. de solución administrada, en contra de la administración de hidrocortisona, encontrando que la heparina no tuvo efecto en la prevención y la hidrocortisona si mostró utilidad en la reducción y severidad de la trombosis (32).

En 1973 Daniell realiza, en base a observaciones previas (33), el primer estudio cegado y con grupo control sobre la utilidad de la heparina en la prevención de la tromboflebitis por infusión en venoclisis periféricas, en dicho estudio compararon a 34 pacientes que recibieron heparina a dosis de 1 UI por cada mililitro de solución administrada, contra un grupo control recibiendo el mismo tipo de soluciones sin heparina, ambos grupos fueron homogéneos en cuanto al tiempo total de la infusión. El diagnóstico de tromboflebitis fue realizado clínicamente en base a dolor, inflamación o incapacidad para administrar las soluciones indicadas lo que ocasiona cambiar la venoclisis de sitio. En el grupo con heparina solo se requirió cambiarla en 3 ocasiones contra 20 veces que fueron necesarios en el grupo control sin heparina.

En 1979 Baile reporta la reducción estadísticamente significativa de cultivos positivos tomados de catéteres a los que se administraba heparina a razón de 1 UI por ml. contra un grupo control aleatorizado que no recibió heparina y en el que los cultivos positivos fueron mucho más frecuentes, concluyendo que la heparina sirve para evitar la sepsis probablemente por disminuir la frecuencia de la trombosis del catéter (34).

En la década de los ochenta aparecen dos trabajos referentes al uso de la heparina para prevenir trombosis en pacientes tratados con nutrición parenteral, el primero de Brismar se realizó en adultos a los que se asignó de manera aleatoria a dos grupos, el grupo de heparina a dosis de 5,000 UI cada 6 horas y el grupo control sin heparina, ambos grupos fueron homogéneos con respecto a la edad, estado nutricional, tipo de catéter empleado así como duración de la infusión. El diagnóstico de trombosis se efectuó mediante flebografía y los resultados arrojaron una

reducción del 24% de trombosis con uso de heparina en comparación con el grupo control (35).

El otro estudio es de Fabri, también en adultos, donde se compararon 2 grupos aleatorios, uno con heparina a dosis de 3,000 UI por litro de solución y un grupo control sin heparina diagnosticándose la trombosis mediante venografía con radioisótopos aunque la validación de este último método solo la dieron con tres pacientes a los que también se les realizó flebografía estándar, concluyendo por ello que ambas técnicas eran igual de certeras para diagnosticar la trombosis. Encontraron que con la adición de heparina se logra reducir la trombosis 22% comparado con el grupo control, sin efectos anticoagulantes importantes ocasionados por la heparina (36).

En enero de 1998 se publicó un meta-análisis revisando el beneficio de la heparina profiláctica para evitar la trombosis en catéteres de Swan Ganz y de presión venosa central; se evaluaron artículos publicados desde 1985 a 1996 concluyendo que el uso profiláctico de heparina disminuye significativamente la trombosis venosa relacionada a catéter, la colonización bacteriana y la bacteriemia, sin embargo todos los artículos excepto uno fueron realizados en adultos, las dosis de heparina fueron variables y no se especifican efectos contralaterales (37). Son aún más escasos los artículos que hablen de otros efectos adversos mayores en población pediátrica ya que la heparina es poco utilizada en niños.

A pesar de los efectos económicos y del beneficio del paciente que recibe heparina como terapia antitrombótica, este uso no está protocolizado ni estandarizado ya que en un estudio realizado por Brian Krafte en el Children National Medical Center de Washington, los médicos residentes encargados de las terapia intensivas desconocían la trascendencia y manera de utilizar la heparina en los catéteres centrales. En este mismo estudio se compararon de manera aleatoria 25 pacientes de la terapia pediátrica de cuidados intensivos los cuales tenían catéter de presión venosa central con soluciones heparinizadas contra 25 de la misma unidad con soluciones no heparinizadas con edades desde recién nacido hasta 8 años con una media de 6.5 meses (rango 0.5-88 meses) encontrando que 13 (26%) se trombosaron en el grupo no

heparinizado contra 2 (8%) de los que recibieron infusiones heparinizadas; sin embargo tiene varias fallas como puede ser el no mencionar la dosis de infusión de heparina, el diagnóstico de trombosis se realizó por ultrasonido con efecto doppler y por la evidencia clínica de trombosis, pero el estudio se realizó a los 3 días después de la inserción del catéter y solo en la semana 10 en la que fue removido el catéter, 24% de los pacientes sin recibir heparina tuvieron cultivos positivos a bacterias contra 0% del grupo heparinizado y estos cultivos se relacionaron más a catéteres trombosados. Se concluyó que la heparinización de los catéteres se asocia con menos complicaciones trombóticas y que a su vez los catéteres no trombosados presentan menos positividad bacteriana en los hemocultivos tomados de su luz (38).

En nuestro medio se realizó en 1998 en el Departamento de Cirugía del Hospital Infantil de México un estudio comparativo, ciego, controlado, aleatorio sobre el uso de heparina en 76 catéteres centrales a dosis de 1 UI por ml de solución infundida encontrando que a esa dosis no existió diferencia estadísticamente significativa de la trombosis del catéter, se analizaron los factores que favorecen la trombosis encontrando que la punta del catéter fuera de la aurícula derecha, la extracción múltiple de sangre, la transfusión de productos hemáticos y la permanencia prolongada del catéter la favorecían, las dos últimas tuvieron peso independientemente con riesgo relativo de trombosis de 24 y 14 veces mas respectivamente (39).

En relación a efectos secundarios el riesgo de hemorragia es de 5%, la trombocitopenia se presenta entre 7 y 21%. Se ha comunicado el desarrollo de trombocitopenia en aproximadamente 1% de los recién nacidos expuestos a la heparina. Se ha observado anticuerpos antiplaquetarios asociados con heparina en el 50% de los neonatos que estaban trombocitopénicos y que fueron expuestos a la heparina. En un estudio aleatorizado doble ciego realizado entre Agosto de 1992 y Junio de 1994 en donde se investigo el riesgo de hemorragia intraventricular en recién nacidos (RN) prematuros los cuales recibieron heparina en infusión a 1 UI x ml, en el que fueron estudiados 113 RN menores de 31 semanas de gestación , un grupo (n=55) recibió heparina a 1 UI x ml y el otro (n=58) se manejó sin heparina y no se encontraron diferencias

significativas en el riesgo de hemorragia intraventricular ni en el perfil de coagulación en los recién nacidos prematuros (40). La heparina no ocasiona complicaciones locales en el sitio de inserción del catéter (41)

Justificación

Si logramos determinar un método que nos permita prolongar la vida útil del catéter incidirá fuertemente en la calidad de la atención que brindamos así como en una disminución en los costos en la misma.

Dado que en la literatura existe aun controversia respecto a la utilidad y dosis de heparina para la prevención de trombosis de catéteres venosos centrales y específicamente en pacientes pediátricos, es conveniente realizar un estudio que ayude a clarificar esos conceptos.

Hipótesis

Principal: La administración de heparina a una dosis de 2 UI por ml de soluciones infundidas a través de catéteres venosos centrales disminuye la frecuencia de trombosis del catéter en comparación con aquellos catéteres que no la reciben.

Objetivo

Demostrar la utilidad de la heparina en infusión a dosis de 2 UI por ml de solución infundida para prevenir trombosis de catéteres centrales y contribuir a encontrar la dosis ideal de la misma en pacientes pediátricos.

Material y métodos

Diseño:

Ensayo clínico-quirúrgico, longitudinal, ciego.

Universo:

Se incluyeron pacientes del Hospital Infantil de México a los que el personal del Departamento de Cirugía General les colocó un catéter venoso central.

Tamaño de la muestra:

Basándose en una trombosis esperada del 57% en el grupo control, obtenida de estudios previos y una trombosis esperada del 13% en el grupo experimental, se obtuvo el tamaño de la muestra para un error alfa de 0.05 y beta de 0.20 y una proporción de éxito con el tratamiento A del 87% y del 60% con el tratamiento B.

Se requirió en cada grupo un total de 38 catéteres. Dado que varios pacientes tienen catéteres de doble lumen se decidió considerar cada lumen por separado. El tamaño mínimo de muestra fue de 76 lúmenes en total.

Para el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{2XPXQ(Z \text{ alfa} + Z \text{ beta})^2}{\Delta^2}$$

Delta 2

Definición del grupo experimental:

Se incluyeron los lúmenes de catéter que recibieron heparina en las soluciones a razón de 2 UI por ml de soluciones infundidas.

Definición del grupo control:

Se incluyeron los lúmenes de catéter que no recibieron heparina en las soluciones infundidas.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes con edades desde recién nacidos hasta los 18 años, de cualquier sexo,

que requieran de catéter venoso central y que fueron hospitalizados en el Departamento de Cirugía General del Hospital.

Criterios de no inclusión: 1) Pacientes con enfermedades autoinmunes 2) Pacientes que padecían alguna coagulopatía 3) Pacientes que recibieron cualquier medicamento anticoagulante previo a la colocación del catéter, 4) Pacientes con trombocitosis o trombocitopenia, 5) Pacientes con poliglobulia, 6) Pacientes con vasculitis y 7) Pacientes con cualquier tipo de sangrado.

Criterios de eliminación: 1) Pacientes que durante el seguimiento de su catéter desarrollaron por su patología de base cualquier coagulopatía, ya que sería difícil distinguir dicha coagulopatía de la ocasionada por la heparina, 2) Pacientes que por su patología de base ameritaron tratamiento con heparina a dosis distintas a las establecidas en el protocolo, 3) Pacientes que durante su tratamiento, después de colocado el catéter ameritaron cargas rápidas de solución o requerimientos mayores a 180ml/kg de peso corporal/día en menores de 10 kg, o que ameritaron más de 2000 ml/m² de superficie corporal/ día, debido a que la cantidad de heparina administrada podría ser muy alta en base a su peso corporal, 4) Pacientes que hubieran tenido colocado el catéter por menos de 48 horas ya que habitualmente la trombosis no se presenta antes de las 48 horas.

Criterios de falla: 1) Pacientes que presentaron cualquier tipo de sangrado y se haya comprobado que por efecto de la heparina el Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT) se hubiera prolongado más de 10 segundos con respecto al testigo o 2) Pacientes que presentaron sangrado clínicamente atribuible al efecto de la heparina.

Variables y unidades de medida:

Variable Independiente: 1) Heparina. Medida en unidades internacionales (UI).

Variable dependiente: 1) Trombosis del catéter. Variable cualitativa, medida como Si o No. Se realizó una vez retirado el catéter mediante la instilación en forma suave con jeringa de agua

inyectable y la evaluación macroscópica de si existe trombo o no en cada lumen incluido.

Por otra parte también se quiso evaluar la sospecha de trombosis desde el punto de vista clínico ya que con frecuencia la primera manifestación de que un catéter está trombosado es la dificultad para administrar soluciones o para obtener sangre a través del mismo por lo que como otras variables se anotó cuantos días transcurrieron en cada lumen para que, en su caso, ya no pasaran las soluciones a través del catéter o no se pudiera obtener sangre al aspirar con jeringa.

Variables confusoras: 1) Tipo de soluciones administradas, 2) Sitio de la punta del catéter, 3) Presencia de infección severa, 4) Presencia de neoplasia maligna, 5) Sitio de inserción del catéter, 6) Extracción de sangre a través del catéter. Se considera que dichas variables se distribuirán homogéneamente en ambos grupos mediante la aleatorización y que finalmente no tendrán repercusión sobre resultados, de cualquier manera se recabarán en hoja de datos y se tomarán en cuenta en el análisis de resultados.

Maniobra experimental: Adición de heparina sódica marca “Heparine inhear” de laboratorios PISA (dilución 1ml = 1,000 UI) a dosis de dos UI por cada ml de solución de base administrada o nutrición parenteral total. Esta dosis se obtuvo en base a los reportes de la literatura médica y dado que se desea efecto sobre la trombosis del catéter debe ser infundida a través del mismo. Dado que la aplicación de heparina por vía intravenosa en bolos puede ocasionar con mayor frecuencia anticuerpos antiheparina contra heparina, se recomienda infundirla en goteo continuo. Considerando que la mayoría de los pacientes reciben una cantidad determinada de soluciones de acuerdo a su peso o superficie corporal, la cantidad de heparina administrada esta en relación con dichos parámetros. Aún cuando se administraran soluciones en niveles altos (200ml/kg/día), la cantidad de heparina administrada por Kg de peso está dentro de lo permitido antes de alterar el TPT ya que se requieren hasta 30 000 UI/24 hrs para tener modificaciones en el TPT.

Consideraciones éticas: Existen reportes en la literatura que puntualizan que la heparina a la dosis empleada no altera de manera importante las pruebas de coagulación, de cualquier manera en el protocolo se cuantificó el TPT como parte del seguimiento del efecto de la heparina sobre la coagulación y además se midió la cifra de plaquetas y el TP para detectar pacientes que por otra razón tengan riesgo de sangrado, para evitar con ello potencializar el efecto de la heparina. Dicho monitoreo implicó la extracción de 3ml de sangre dos veces por semana lo cual se explicó en la hoja de consentimiento informado a los familiares del paciente. Con frecuencia los pacientes con catéteres por tiempo prolongado y/o en ayuno necesitan de cualquier manera de monitoreo de los tiempos de coagulación por lo que no todas las muestras que se tomen de TPT fueron consideradas como “extra” a su tratamiento convencional. Cuando se detectó trombocitopenia o alargamiento de TPT fueron criterios de eliminación del protocolo. Así mismo se mantuvo una evaluación clínica rigurosa de posibles datos de sangrado (45, 46, 47)

Limitaciones del estudio: Que la aplicación de la dosis de heparina no fuera la correcta, se evitó con supervisión de la preparación de nutrición parenteral y de las soluciones infundidas a cada paciente. Por ello se circunscribió el estudio a áreas accesibles al personal de Cirugía General. Que la medición de trombosis cuando se retira un catéter pudiera sesgarse por el observador por lo que se encargó a un residente de Cirugía por guardia la observación del catéter al ser retirado para evaluar la trombosis macroscópica.

Análisis Estadístico:

Para las variables continuas con distribución normal se compararon las medias mediante la prueba t de Student para las muestras independientes. Las proporciones se analizaron con Chi cuadrada.

Desarrollo del estudio:

Los pacientes fueron captados cuando se decidía colocarles un catéter venoso central y que cumplieron con los criterios de

inclusión. Previo informe a los familiares del paciente, se recabó su autorización por escrito para entrar al protocolo. Los catéteres fueron colocados mediante punción o venodisección por los residentes o médicos adscritos al Departamento de Cirugía General. Cada vez que se colocó un catéter central se anotó en la hoja de recolección de datos todo lo referente al acto quirúrgico. A todo paciente aceptado en el protocolo se le tomaron pruebas de coagulación consistentes en el tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) así como cuantificación de plaquetas en sangre.

Posteriormente se le asignó a cada lumen por medio de una lista de números aleatorios a uno de los siguientes grupos A- Experimental que fue el grupo al que se le administró heparina y B- Control, al que no se le administró heparina.

Una vez que fueron asignados los lúmenes y habiendo cumplido los criterios de inclusión se aplicó al grupo experimental la maniobra consistente en adicionar heparina sódica a dosis de 2 Unidades internacionales por mililitro de soluciones calculadas para el paciente por día. Dicha maniobra no se realizó en el grupo control. Se verificaron los tiempos de coagulación así como manifestaciones de sangrado durante el estudio. Cuando se decidió retirar el catéter por indicación del médico tratante, se llevó a cabo la evaluación macroscópica de trombo mediante la instilación de agua inyectable suavemente a través del catéter con jeringa. Durante el tiempo que estuvieron colocados los catéteres se evaluó diario el buen paso de las soluciones o NPT a través de los mismos así como el retorno de sangre mediante la aspiración con jeringa estéril y después se volvió a permeabilizar mediante la instilación con solución fisiológica al 0.9% , cuando durante la estancia del catéter se observó dificultad para la administración de soluciones o para el retorno de sangre, se anotó el día y posteriormente se corroboró con la vista macroscópica cuando se retiró. Los catéteres fueron retirados por indicación del médico tratante. El resto de variables fue recabado en forma prospectiva por un investigador cegado al tipo de tratamiento de cada catéter.

Resultados

En total se incluyeron 76 lúmenes de catéter, 38 con heparina o Grupo experimental y 38 sin heparina o grupo control.

En relación a los datos epidemiológicos de la serie total y para corroborar que tanto el grupo experimental como el control fueron homogéneos se analizaron las siguientes variables: *Edad*: los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: recién nacidos 12 pacientes (16.6%), lactantes menores 24 pacientes (33.2%), lactantes mayores 6 pacientes (8.3%), preescolares 11 pacientes (15.2%), escolares 4 pacientes (5.5%) y adolescentes 15 pacientes (20.8%). La edad promedio para el grupo experimental fue de 4.8 años y en el grupo control de 4 años, sin diferencia estadísticamente significativa. *Técnica de colocación*: La mayoría de los catéteres (86.8%) fueron colocados por venopunción y el resto (13.2%) mediante venodisección, sin diferencias entre ambos grupos (92% por punción con heparina y 81% por punción sin heparina) y tampoco hubo diferencia en el número de intentos entre ambos grupos (1.2 intentos por paciente en el grupo experimental contra 1.7 en el grupo control). Los diagnósticos de base de los pacientes corresponden al tipo de pacientes que se internan en un hospital de tercer nivel como el nuestro como se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Diagnósticos de los pacientes en la serie global

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCENTAJE (%)
Laparotomía exploradora	16	21.1
Atresia de esófago	8	10.5
Pancreatitis	7	9.2
Malformación anorectal	6	7.9
Hepatocarcinoma	4	5.3
Atresia intestinal	3	3.9
Onfalocele	3	3.9
Enfermedad de Hirschsprung	3	3.9
Colostomía	3	3.9
Eventración diafragmática	3	3.9
Otros	20	26.3
TOTAL	76	100.0

Motivo de colocación del catéter: El motivo de colocación de cada lumen en la serie global fue: Para NPT 24 (31.5%), para administración de soluciones intravenosas 24 (31.5%), para administrar medicamentos 23 (30.2%), para monitoreo 3 (3.9%) y para transfusión 2 (2.6%), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Diámetro del catéter: En relación al diámetro de los catéteres, dado que entre menor sea el mismo mayor sería la tendencia hipotética a la trombosis, y conociendo que los catéteres de triple lumen pueden tener un menor diámetro que los de doble lumen, analizamos la distribución de los catéteres de doble o triple lumen entre los grupos con y sin heparina, encontrando que no existieron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 2).

Tabla 2: Comparación de los porcentajes de doble y triple lumen entre los grupos con y sin heparina.

LUMEN	Con Heparina	Sin Heparina	p
Doble	29 (76.3%)	32 (84.2%)	NS
Triple	9 (23.7%)	6 (15.8%)	NS

En total se colocaron 28 del Fr:7, 25 del Fr:5, 18 del Fr:4 y 5 del Fr:5.5 y existieron 61 de doble lumen y 15 de triple lumen.

Sitio de colocación: Las distintas venas utilizadas para la colocación de los catéteres quedaron distribuidas en forma homogénea entre el grupo experimental y el control por lo que dicha variable tampoco influyó en los resultados de trombosis (Tabla 3)

Tabla 3: Comparación de los porcentajes de los diferentes sitios de inserción de catéter entre los grupos con y sin heparina.

VENA	Con Heparina	Sin Heparina	p
Yugular	12 (31.6%)	11 (28.9%)	NS
Subclavia	21 (55.2%)	13 (34.2%)	NS
Femoral	2 (5.2%)	4 (10.5%)	NS
Otros	3 (7.8%)	10 (26%)	NS

Estancia de los catéteres: La estancia promedio fue de 14.3 días (rango: 4-49 días, mediana: 17 días).

Trombosis:

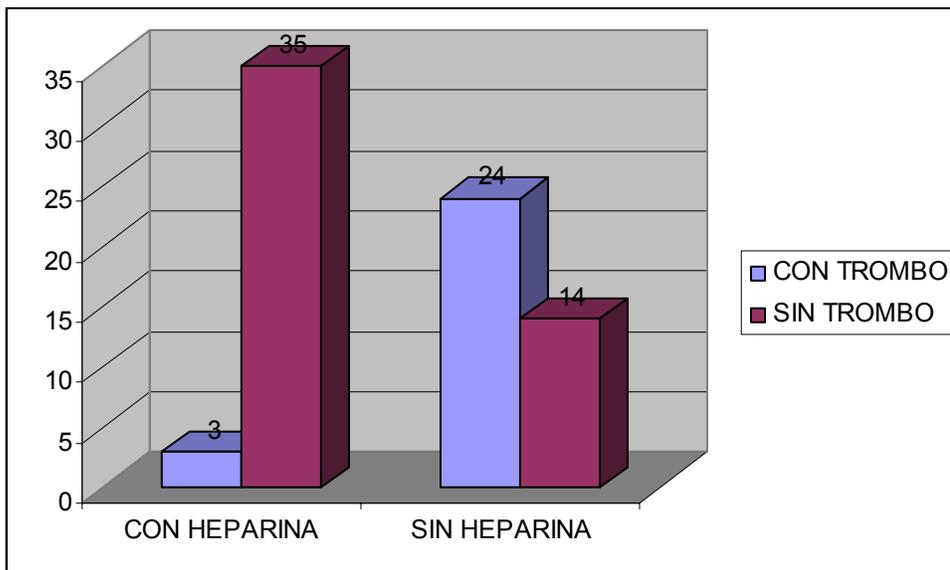
La evaluación del trombo en el catéter se realizó, como se menciona en la sección previa, desde el punto de vista macroscópico encontrando que existió trombo en 27 y sin trombo en 49. Al analizar la relación de trombo con la administración de heparina encontramos que en el grupo experimental se presentó trombosis en el 7.8% contra 92.2% sin trombo y en el grupo control existió trombosis en el 63% contra 34 % sin trombosis obteniendo una p estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) y un riesgo relativo (RR) de trombosis sin heparina de 20.0 (Tabla 4 y Gráfica 1).

Tabla 4: Relación entre la administración de heparina con la trombosis del catéter:

	Con heparina	Sin heparina	p	RR
Trombo SI	3 (7.8%)	24 (63.1%)	< 0.0001	20.0*
Trombo NO	35 (92.2%)	14 (36.9%)		
total	38 (100%)	38 (100%)		

IC 95% (5.18 – 77.2)

Grafica 1. Observación macroscópica de trombo



Desde el punto de vista clínico la trombosis se sospechó cuando el catéter no funcionaba bien para el paso de soluciones, NPT o cuando no permitió el retorno de sangre mediante aspiración con jeringa. En relación al paso de soluciones a través de los lúmenes obtuvimos los siguientes resultados: en 58 siempre pasaron bien las soluciones y en 18 hubo dificultad para el paso de soluciones en promedio a los 14.3 días de instalado (mediana: 12 días, rango 2-49 días) y al hacer la concordancia entre este hecho y la presencia de trombo macroscópico tenemos que de los 58 lúmenes con buen paso hubo 47 sin trombo macroscópico lo que nos da una concordancia del 81% para diagnosticar ausencia de trombo y de los 18 con dificultad hubo 16 con trombo macroscópico lo que nos da una concordancia del 89% para el diagnóstico de trombo.

Al analizar la relación entre el buen paso de soluciones con la administración o no de heparina encontramos una clara diferencia estadísticamente significativa a favor de la administración de heparina para el buen paso de soluciones y también relación clara entre el grupo control sin heparina y alta frecuencia de dificultad al paso de las soluciones con una $p < 0.001$ en ambos casos (Tabla 5).

Tabla 5: Comparación de los porcentajes de paso adecuado de las soluciones por el catéter entre los grupos con y sin heparina.

PASO DE SOLUCIONES	Con Heparina	Sin Heparina	p
Adecuado	36 (62%)	22 (38%)	< 0.001
No pasan	2 (11%)	16 (89%)	< 0.001

En relación al retorno de sangre a través de los lúmenes obtuvimos los siguientes resultados: en 49 siempre existió retorno de sangre y en 27 hubo imposibilidad para obtener sangre en promedio a los 11.7 días de instalado (mediana: 10 días, rango 1-49 días), al hacer la concordancia entre este hecho y la presencia de trombo macroscópico tenemos que de los 49 lúmenes con buen retorno sanguíneo hubo 44 sin trombo macroscópico (concordancia del 89.8% para detectar ausencia de trombo) y de los 27 con imposibilidad de retorno sanguíneo hubo 22 con trombo macroscópico (concordancia del 81.5% para detectar trombosis).

Al analizar la relación entre el retorno de sangre con la administración o no de heparina encontramos también diferencias estadísticamente significativas a favor de la administración de heparina para el buen retorno de sangre y también relación clara entre el grupo control sin heparina y alta frecuencia de imposibilidad para obtener sangre (Tabla 6).

Tabla 6: Comparación de los porcentajes de retorno adecuado de sangre por el catéter entre los grupos con y sin heparina.

RETORNO DE SANGRE	Con Heparina	Sin Heparina	p
Adecuado	33 (67.3%)	16 (32.7%)	< 0.001
Imposible	5 (18.5%)	22 (81.5%)	< 0.001

Con los resultados anteriores se confirma el efecto benéfico de administrar heparina a dosis de 2 unidades por mililitro de soluciones infundidas en la prevención de la trombosis de los catéteres.

Análisis de variables confusoras con trombosis:

Tipo de soluciones: En relación al tipo de soluciones administradas obtuvimos los siguientes resultados: Se administró NPT a 25 lúmenes y quedaron sin NPT 51 lúmenes y ambos grupos se distribuyeron homogéneamente y sin diferencias significativas (NS) entre los grupos con y sin heparina, así mismo la incidencia de trombosis macroscópica fue similar entre los grupos con y sin NPT (Tabla 7) por lo que el hecho de recibir NPT no influyó en nuestra serie sobre la trombosis observada en los catéteres.

Tabla 7: Comparación de los porcentajes de lúmenes con y sin heparina así como con y sin trombo en relación a la administración de Nutrición Parenteral Total (NPT).

NPT	Con Heparina	Sin Heparina	p
Si	14 (56%)	11 (44%)	0.3 (NS)
No	24 (47%)	27 (53%)	0.3 (NS)
	Con trombo	Sin trombo	
Si	9 (36%)	16 (64%)	0.5 (NS)
No	18 (35.3%)	33 (64.7%)	0.5 (NS)

Sitio de la punta del catéter: En todos los catéteres se dejó la punta en la entrada de la aurícula derecha por lo que dicha variable tampoco influyó en los resultados de trombosis.

Presencia de infección severa: No hubo pacientes con sepsis severa a quienes se les colocara el catéter por ese motivo y aunque hubo algunas infecciones relacionadas al catéter quedaron distribuidas homogéneamente entre ambos grupos de con y sin trombo.

Neoplasia maligna: Solo fueron incluidos 8 lúmenes en pacientes con neoplasia maligna y la distribución fue homogénea (5 en el grupo control y 3 en el experimental). Dada la baja frecuencia de diagnóstico de malignidad no fue posible realizar análisis estadístico de la relación con trombosis.

Extracción de sangre: Se extrajo sangre al menos una vez en 75 lúmenes (98.6%) y el promedio fue de 6.2 veces por cada uno (mediana: 7 veces, rango: 2-20 veces).

Diámetro del catéter:

Como se mencionó previamente, la distribución de los catéteres de doble y triple lumen fue homogénea entre el grupo experimental y el control, además se analizó la relación con trombosis y encontramos que tampoco hubo diferencias en cuanto al diámetro del catéter utilizado entre ambos grupos, con y sin trombo (Tabla 8).

Tabla 8: Comparación de los porcentajes de doble y triple lumen entre los grupos con y sin trombo.

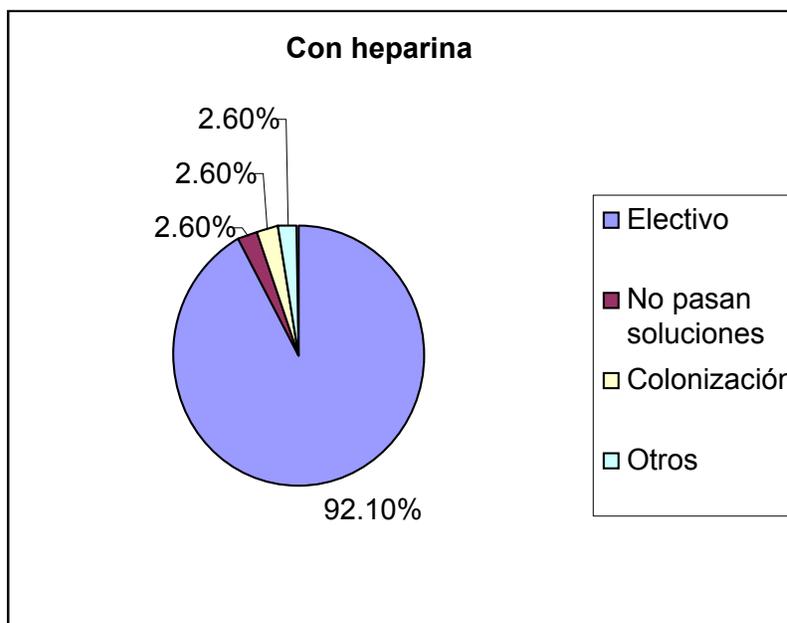
	Con Trombo (CON-T)	Sin Trombo (SIN-T)
Doble lumen	22 (36%)	39 (63%)
Triple lumen	5 (33.3%)	10 (66.7%)
p	NS	NS

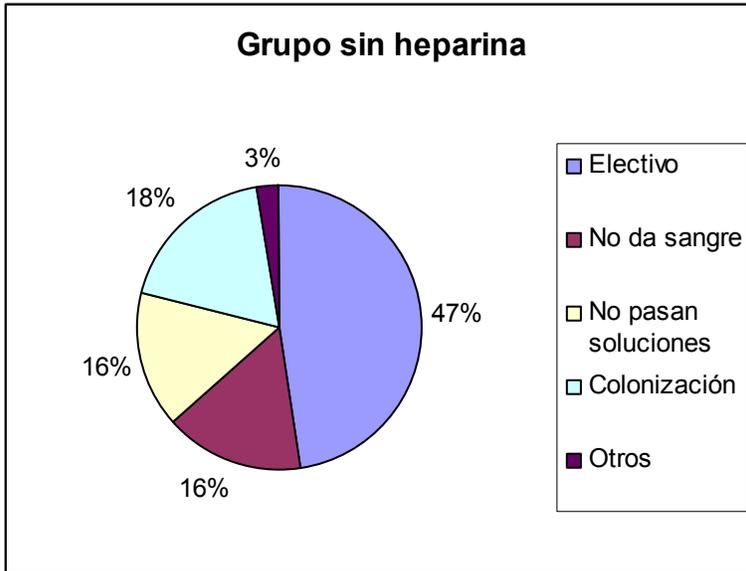
Complicaciones del uso de heparina:

No se presentó como complicación ningún tipo de sangrado durante el tratamiento con heparina en el grupo experimental, tampoco hubo prolongación del TPT.

Motivo de retiro del catéter: Se retiró en forma electiva en 53 casos (69.7% de la serie global), por la imposibilidad de pasar soluciones en 7 casos (9.2%), por no dar retorno de sangre en 6 casos (7.9%), por colonización en 8 (10.5%), y por otros motivos en 2 casos (2.6%) (Gráfica 2).

Gráfica 2: Motivo de retiro del cateter





Se analizó el motivo de retiro del catéter en relación al grupo experimental y control y los resultados se muestran en la tabla 9. Predominó el retiro electivo en el grupo experimental y cuando no daba sangre o por colonización en el grupo control, en dichos casos la diferencia fue estadísticamente significativa.

Tabla 9: Relación entre el motivo de retiro del catéter con la administración o no de heparina.

MOTIVO RETIRO	Con Heparina n=38	Sin Heparina n=38	p
Electivo	35 (92%)	18 (47%)	0.001
No pasan soluciones	1 (2.6%)	6 (15.8%)	0.054
No da sangre	0 (0%)	6 (15.8%)	0.013
Colonización	1 (2.6%)	7 (18.4%)	0.028
Otros	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0.73
Total	38 (100%)	38 (100%)	

En la variable estudiada en relación a los días de estancia del catéter en el grupo con heparina se encontró una media 11.3 con desviación estándar 6.6 y en el grupo sin heparina una media de 17 con desviación estándar 11.3

Discusión

Como se menciona en los antecedentes, el uso de heparina para prevenir trombosis de catéteres ha sido hasta la actualidad motivo de controversia en la literatura. En un estudio previo publicado por nuestro grupo observamos que la heparina a dosis de 1 UI por ml de solución infundida no tuvo efecto en la prevención de trombosis comparado con grupo control sin heparina, pero en relación a la aplicación de heparina a dosis de 2 unidades por ml de solución infundida, el único antecedente es el reporte de Mc Fair quien no encontró utilidad de la heparina para prevenir la trombosis, sin embargo, este estudio fue muestra pequeña de 6 pacientes y no tiene grupo control ya que los dos grupos son experimentales (34).

En nuestro estudio observamos que la mitad de los pacientes eran menores de 2 años aunque, como en nuestro hospital se manejan pacientes hasta adolescentes, la edad promedio resultó de 4 años. La inmensa mayoría se colocan por punción (86%) y casi siempre al primer intento.

Los dos grupos de comparación fueron homogéneos en cuanto a la edad, tipo de catéter en cuanto al material y número de lúmenes, vena canalizada así como el motivo de colocación y diámetro del catéter lo que significa que la probabilidad de que los resultados de trombosis sean dictados por la variable independiente, esto es, la administración de heparina es muy alta y hace que las conclusiones obtenidas tengan un peso estadístico y científico importante.

Debido a que el proceso de trombosis de un catéter vascular es progresivo (24), la manifestación clínica es muy variable y por tanto la medición de la trombosis. Se han utilizado la flebografía (38) y la venografía con radioisótopos (39), sin embargo el problema clínico al que nos enfrentamos en la cama del paciente es sobretodo el mal funcionamiento del catéter con dificultades para pasar las

soluciones que con mucha frecuencia se presenta antes de la falla completa para poder aspirar sangre a través de su luz y por último la oclusión completa e incapacidad absoluta para administrar soluciones por su lumen, todos los cuales son motivos frecuentes de recambio de catéteres, además de que es bien conocido el mayor riesgo de infección en un catéter cuando éste presenta trombo. Por esa razón quisimos evaluar la trombosis además del punto de vista macroscópico al retirar el catéter e instilar agua valorando si existía trombo en su punta, también documentamos desde el punto de vista clínico la posible trombosis al recabar la variable de la incapacidad para el adecuado paso de las soluciones a través del catéter y/o incapacidad para aspirar sangre a través del mismo. Cuando la enfermera o el médico notaron dificultad para el paso de soluciones a través del catéter, en el 89% se encontró trombo macroscópico y es posible que el restante 11 % no tuvieran trombo en la punta pero lo estuvieran formando en el trayecto del catéter. Al analizar la asociación entre la administración de heparina con el buen paso de las soluciones a través del catéter encontramos que cuando hubo dificultad para el paso de soluciones la mayoría estaban en el grupo control (sin heparina) y cuando pasaban bien las soluciones, la gran mayoría estaba en el grupo experimental recibiendo heparina como se resume en la tabla 2, lo que habla del efecto benéfico de la heparina no solo para prevenir la aparición de trombo macroscópico sino desde el punto de vista clínico para favorecer el mejor funcionamiento del catéter.

Por último se analizó otra variable clínica que es la incapacidad de aspirar sangre a través del catéter, problema frecuente en catéteres de mediana permanencia y que puede ser causa de recambio del mismo. La asociación de dicha incapacidad con la presencia de trombo macroscópico al retirar el catéter fue del 81.5% y al analizar la influencia de la administración de heparina nuevamente encontramos que la mayoría de lúmenes con imposibilidad para aspirar sangre a través del mismo se encontraban en el grupo control sin recibir heparina y la mayoría de los lúmenes en que existía un adecuado retorno de sangre estaban recibiendo el medicamento en el grupo experimental.

Existieron variables confusoras identificadas desde antes de realizar el estudio y en los resultados observamos que no existió

relación entre la administración de NPT o el diámetro del catéter con la presencia de trombo. Dado que la presencia de neoplasia maligna fue poco frecuente en ambos grupos es difícil precisar su papel en la asociación con trombo, sin embargo fue una variable que se distribuyó homogéneamente en ambos grupos. La estancia promedio de los catéteres fue similar en ambos grupos aunque por el tamaño de la muestra las desviaciones standard son amplias por lo que consideramos que tampoco fue un factor de riesgo importante para la presencia de trombo.

Una vez demostrado el efecto benéfico de la administración de heparina a dosis de 2 unidades por mililitro de solución infundida es conveniente analizar las complicaciones de la administración del medicamento y así encontramos que no se presentó sangrado en paciente alguno por lo que podemos concluir que esa dosis es segura aún en recién nacidos.

Es muy importante mencionar que encontramos una franca asociación cuando el motivo de retiro fuera ya sea por dificultad al paso de soluciones así como por la imposibilidad de retorno venoso en el grupo control sin heparina lo que no hace más que redundar en el beneficio del medicamento para evitar las complicaciones de la trombosis. Así mismo, y aunque no fue el motivo del estudio, también encontramos una relación estadísticamente significativa entre el grupo control y el retiro del catéter por contaminación lo que habla de que la heparina, al prevenir trombosis, disminuye la frecuente asociación de trombosis y colonización bacteriana del catéter.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Phelps SJ , Helms RA, Risk factors affecting infiltration of peripheral venous lines . J Pediatr 1987;111:384.
- 2.- Hershey CO, Tomford JW , Mc Laren CE Porter DK, Cohen DL. The natural history of intravenous catheter-associated phlebitis. Arch Inter Med 1984;144:1373.
- 3.- Ashkenazi S. Mirelman D. Adherence of bacteria to pediatric intravenous catheter and needles and its relation to phlebitis in animal. Pediatr Res 1984;18:667.
- 4.-Hilton E Haslett TM Borenstein MT, Tucci V Issenberg HD , Singer C Central catheter infections; single versus triple-lumen catheters. Am J Med 1988;84 :667.
- 5.-Vain EN Heroergson KE Cha CC, Swarner OW Central parenteral alimentation in new born infants: a new technique for catheter placement . J Pediatr 1978;90:864
- 6.-Zumbro GL. Mullin MJ Nelson TH. Central venous catheter placement utilizing common facial vein. Am J Surg 1973;125:654.
- 7.- Groff DB, Amhed N. Subclavian vein catheterization in the infant. J Pediatr Surg 1974;9:171.
- 8.- Prince SR ,Sullivan RL, Hackel A. Percutaneous catheterization of the internal jugular vein in infants and children. Anesthesiology 1976;44:170.
- 9.- Hogan L. Pulido AR. Broviac central venous catheters inserted via the saphenous of femoral vein in the NICU under local anesthesia . J Pediatr Surg 1992;27:1185.
- 10.- Kanter RK , Gorton JM , Palmeri K , Tompkins JM, Smith F. Anatomy of femoral vessel in infants and guidelines for venous catheterization. Pediatrics 1989;83:1020.
- 11.- Newman BM Cooney DR , Karp MP , Jewett TC. The intercostal vein: an alternate route for central venous alimentation. J Pediatr Surg 1983;18:732.
- 12.- Donalhoe PK Kim SH. The inferior epigastric vein as an alternative site for central venous hyperalimentation. J Ped Surg 1980;15:737.
- 13.- Azizkhan RG. Yattlor, LA , Jaques PF Mauro MA, Lacey SR. Percutaneous translumbar and transhepatic inferior vena cava catheters for prolonged vascular access in children. J Pediatric Surg 1992;27:165
- 14.- Seidei J. The Specialist. Pediatrics in Review. 1994;15:157.
- 15.- Chastre J, Cournud F, Bouchama A , Viau F, Benacerraf R and Gilbert C Thrombosis as a complication of pulmonary-artery catheterization via the internal jugular vein. New Engl Med. 1982;4:278.

- 16.- Berman W, Fripp RR Yabrk SM, Wernly J and Courlew S, Great vein and right atrial thrombosis in critically ill Infants and children with central venous lines. CHEST . 1991;4:963.
- 17.- David M and Andrew M, Venous thromboembolic complications in children. J of Pediatrics. 1993;123:337.
- 18 David M and Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. J of Pediatrics . 1993;123:963.
- 19.-Raad II , Luna M, M Khalil SA, Costerton JW, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. JAMA . 1994;271:1014..
- 20.- Rupa DG, Hwerzog KD, Fisher MC, and Long SS, Prolonged Bacteremia with catheter related central venous thrombosis. AJDC. 1990;144:879.
- 21.- Eberhart RC and Clagett CP . Catheter coatings, Blood Flow, and biocompatibility. Seminars in hematology 1991;28:42.
- 22.- Peters WR, Bush WH, Mc Intyre RD and Hill LD, The development of fibrin sheath on indwelling venous catheters. Surg Onc Obst 1973;137:43.
- 23.- Hoar PF. Wilson RM, Mangano DT, Avery GJ, Szanicki RJ and Hill JD. Heparin bonding reduces thrombogenicity of pulmonary-artery catheters. N Eng J Med. 1981;305:993.
- 24.- Jacobs BK Sivit CJ, Mejia R and Pollack MM. Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. J of Pediatrics . 1995; 126:50.
- 25.- McDonough JJ and Altemeier WA, Subclavian venous thrombosis secondary to indwelling catheters. Surg Gyneco Obst 1971;133:397.
- 26.- Clagett GP Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients . Ann Surg 1988;208:227-240.
- 27.- Collins R Scrimgeour A Yusuf S and Peto R, Reduction in fatal pulmonary and embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Eng J Med .1988;318:21162.
- 28.- Walker WJ, Mundall SL , Broderick HG, Prasad B, Kim J and Ravi JM. Systemic heparinization for femoral percutaneous coronary arteriography. N Eng J Med 1973;288:826.
- 29.- Verghese A Wildrich WC and Arbeit RD. Central venous septic thrombophlebitis. The role of medical therapy. Printed in U.S.A. 1985;64:394.
- 30.- Nuss R, Hays T and Manco-Jhonson M Efficacy and safety of heparin anticoagulation for neonatal renal vein thrombosis. Am J of Pediatrics Hemat Oncol. 1994;16:127.
- 31.- Rackoff WR , Weiman M , Jakowshi D, Hirrshi R , Stallings V, Biolodeau J, Danz P, Bell L and Lange B. A randomized controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. J Pediatrics. 1995;127:147.
- 32.- Mc Nir TJ Dudley HAF . The local complications of intravenous therapy. Lancet. 1959;2:365.
- 33.- Walters MB, Stanger HAD, Rotem CE, Complications with percutaneous central venous catheters . JAMA 1972;220:1455.

- 34.- Brismar B, Harstedt C, Jacobson S Kager L and Malmberg AS. Reduction of catheter-associated thrombosis in parenteral, nutrition by intravenous heparin therapy. Arch Surg 1982;117:1196.
- 35.- Fabri PJ , Mirtallo JM Ruberg RL, Kudsk KA, Dennin DA , Ellison EC and Schaffer P Incidence and prevention of thrombosis of the subclavian vein during total parenteral nutrition. Surg Gyneco Obs. 1982;155:238.
- 36.- Adrienne G. Randolph MD. Benefit of Heparin in Central Venous and Pulmonary Artery Catheters. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. CHEST 1998;113:1,165.
- 37.- Brian Krafte-Jacobs, MD, Carlos J Sivit, MD. Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. J Ped. 1995; 126:50.
- 38.- Bracho Blanchet , MJD, Dávila Pérez, Uriarte Saldaña y cols. Estudio comparativo sobre el efecto de la heparina en la prevención de la trombosis de catéteres venosos centrales en pacientes pediátricos. Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México D.F 1998, publicación en trámite.
- 39.-Martínez M, Quintana G. Manual de Hemostasia y Trombosis, ed.México,Prado.1996:363-370.
- 40.-Sutor AH, Massic Otte P. Leaker M, Andrew M: Heparin therapy in pediatric patients. Semin Thromb Hemostas 1997;23:303-19.
- 41.-Gordon Y,MD, Frederick L, et al. Heparin and the risk of intraventricular hemorrhage in premature infants. The Journal of Pediatrics 1997;131:362-366.