

Informe sobre la heparinización de catéteres venosos centrales

Comision de MBE

HU La Fe

Valencia, abril de 2004

Redactaron el original dentro de la Comisión de MBE :

Eduardo López, Vicente Ruiz

Revisaron el original dentro de la Comisión de MBE:

Javier de la Rubia, Amparo Moya, Salvador Pous,

Miguel Salavert

Definición del problema o consulta:

Se transcribe literalmente la consulta formulada:

“Con objeto de proceder a la revisión del procedimiento de cuidados y mantenimiento de dispositivos de acceso venoso, le ruego me facilite información disponible sobre:

- *Solución y tipo de heparina indicada para los reservorios tipo PAC y Hickman*
- *Frecuencia recomendada de cambio de heparina en ambos catéteres*
- *¿Los mismos parámetros son válidos para los adultos y pediatría?. ¿Tiene que ver con el diámetro de la vía?”*

Peticionarios:

M^a Dolores Soler y Aurora Doménech, Supervisoras de Hospital de Día de HG y HI respectivamente.

Diseño del estudio:

La pregunta lleva implícita una parte de la respuesta: estos dispositivos necesitan el mantenimiento con heparina. Como esta premisa podría no ser cierta, se planteó la búsqueda de artículos que respondieran a la cuestión de si la perfusión de heparina en bolos, como se hace de forma habitual en el hospital, es mejor que la administración de suero fisiológico para prevenir la obstrucción del catéter o la aparición de infección. Se planteó una revisión sistemática con un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios (ECA).

Introducción

La existencia de una revisión sistemática con meta-análisis¹ previa parecía hacer fácil el informe; sin embargo, su lectura crítica deja las cosas en la misma incertidumbre inicial: todos los trabajos analizados usaron la heparina subcutánea, añadida a la solución de nutrición parenteral o unida al catéter, con lo que no se respondía al problema formulado. El propio metaanálisis menciona que el *flush* de heparina no ha demostrado eficacia y que el riesgo de exposición a la heparina no es desdeñable, en lo que coincide con otros autores².

La conferencia de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)³ elude pronunciarse sobre el tema eliminando de las recomendaciones “los dispositivos de larga duración (Hickman, Broviac, etc.), las cánulas cortas intravenosas, los catéteres arteriales, los catéteres de Swan-Ganz o los electrocatéteres”, mientras que una encuesta nacional llevada a cabo en EEUU⁴ ha puesto de manifiesto una gran disparidad tanto en la frecuencia de lavado como en la solución usada.

Queda, por tanto, sin resolver la cuestión planteada, por lo que la revisión sistemática era pertinente.

Material y Métodos

Estudios seleccionados. Se buscaron ECA de pacientes portadores de catéteres venosos centrales en los que se comparara *flush* de heparina frente a suero fisiológico. Los resultados que se analizaron fueron oclusiones e infecciones de la vía. No se excluyó por edad de los pacientes ni por idioma de la publicación.

Fuentes de datos. Se consultaron Medline (1966-2003), EMBASE Drugs & Pharmacology (1991-2004) y Cochrane Library, todos a través de OVID. También se consultó MEDLINE a través de PubMed así como el meta-registro de ensayos clínicos para obtener información adicional (http://www.controlled-trials.com/mrct/mrct_info_es.asp).

Perfil de búsqueda. Se realizaron varias estrategias de búsqueda de la literatura cambiando algunos términos clave para asegurar la localización de todos los trabajos relevantes. Se muestran a continuación los descriptores utilizados en las búsquedas :

" Catheterization/ or Catheterization, Central Venous/ or Catheters, Indwelling", "adverse effects.mp", " Infection ", "Thrombosis ", " catheter.mp ", " arterial.mp ", "clinical trial", " randomized controlled trial ".

En el Anexo I aparece el número de trabajos encontrado.

Se realizó además seguimiento manual de las referencias citadas en los artículos seleccionados y se consultó con expertos de la antigua Comisión de catéteres del hospital.

Extracción de los datos.

Los ensayos clínicos seleccionados se sometieron a una evaluación metodológica siguiendo los criterios de Jadad¹³, que incluyen la descripción como ensayo clínico, si es aleatorizado y si es doble ciego. Si cumplía el requisito, se sumaba un punto por cada uno de ellos. Si estaba oculta la secuencia de aleatorización y estaban adecuadamente cegados enfermos y médicos, se añadía un punto adicional; si no era así, se restaba un punto, por cada uno de ellos. Se consideran de baja calidad los ensayos con una puntuación inferior a 2.

Se revisaron por dos personas de forma independiente (ELB y VRG). Las diferencias se resolvieron por consenso.

Análisis estadístico.

Para las oclusiones y la infección se usó una Odds Ratio con un modelo de efectos aleatorios, debido a la heterogeneidad clínica manifiesta. Se tenía previsto realizar *funnel plots* para descartar sesgo de publicación. Se usó StatsDirect[®] para realizar los cálculos.

Resultados

Se rescataron 242 referencias. De éstas, tras la lectura de los resúmenes, se eliminaron aquellos que no hacían alusión al uso de heparina en la prevención de complicaciones asociadas a la cateterización.

El seguimiento manual de las referencias y la consulta con expertos de la Comisión permitió rescatar 13 publicaciones adicionales^{5-12,14-18}

Obstrucción de catéteres.

Tras la lectura inicial de los trabajos, se decidió por consenso eliminar las referencias que aparecen en la Tabla I por las razones allí expuestas. Los dos trabajos seleccionados^{7,15} aparecen en las Tablas III y IV donde se describen las características de los estudios, su evaluación metodológica y los resultados para las variables estudiadas.

La calidad metodológica de los ensayos clínicos revisados fue muy baja: la ocultación de la secuencia de aleatorización (OSA) no se describe en uno⁷ pero está generada de forma aleatoria por ordenador en el otro¹⁵; ninguno de los dos tiene diseño doble ciego, aunque uno de ellos es cruzado⁷.

La heterogeneidad de los ensayos fue clara, tanto por las dosis de heparina usadas (10 UI mL⁷ frente a 5000 UI/mL¹⁵) como por el tipo de pacientes (pediátricos⁷ o pacientes adultos con una vía venosa central¹⁵), el tiempo al que se determinó la obstrucción (tres meses y medio⁷ frente a 9 días¹⁵) o el tipo de catéteres usado (Broviac⁷ o de tres vías¹⁵). A pesar de que no se detectó una heterogeneidad estadística, se apreció una heterogeneidad clínica muy manifiesta, por lo que se analizaron los datos de manera conjunta usando un metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios (Der Simonian Laird).

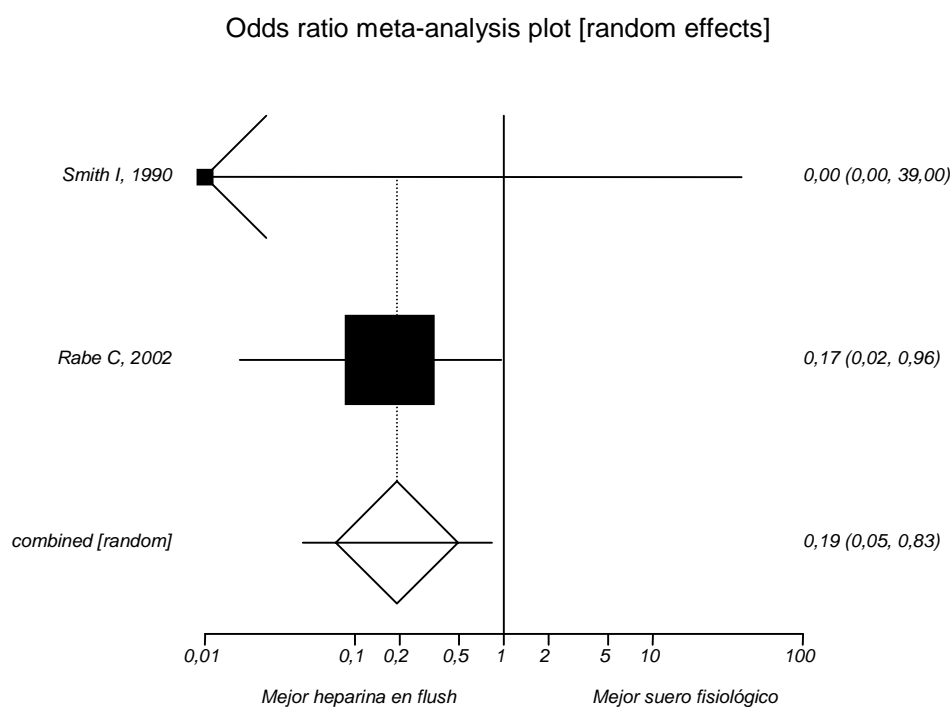


Fig 1. Odds ratio grama para oclusiones de catéter al comparar heparina en bolo vs SF

Prevención de la infección.

Tras la lectura inicial de los trabajos, se decidió por consenso eliminar las referencias que aparecen en la Tabla II por las razones allí expuestas. Los tres trabajos en los que se compara heparina frente a su asociación con diversas mezclas de antibióticos^{5,12,19} aparecen en las Tablas V y VI donde se describen las características de los estudios, su evaluación metodológica y los resultados para las variables estudiadas.

Aun cuando estos trabajos no responden a la pregunta planteada (pues comparan heparina con y sin antibióticos, con lo que en realidad se está evaluando a éstos más que a aquélla), su interés indirecto relacionado con la consulta ha hecho que fueran analizados también.

La calidad metodológica de los ensayos clínicos revisados fue irregular; mientras uno¹⁹ es de excelente calidad, los otros dos^{5,12} no alcanzan el 2 en la escala de Jadad, por lo que pueden ser considerados de muy mala calidad.

La heterogeneidad de los ensayos fue en este caso menor que la detectada para el estudio de la obstrucción. Las dosis de heparina usadas son más similares (10 UI/mL^{12,19} frente a 100 UI/mL⁵); los pacientes son todos menores de 20 años y los resultados evaluados son más homogéneos que en el apartado anterior.

A pesar de ello, se analizaron los datos de manera conjunta usando un metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios (Der Simonian Laird).

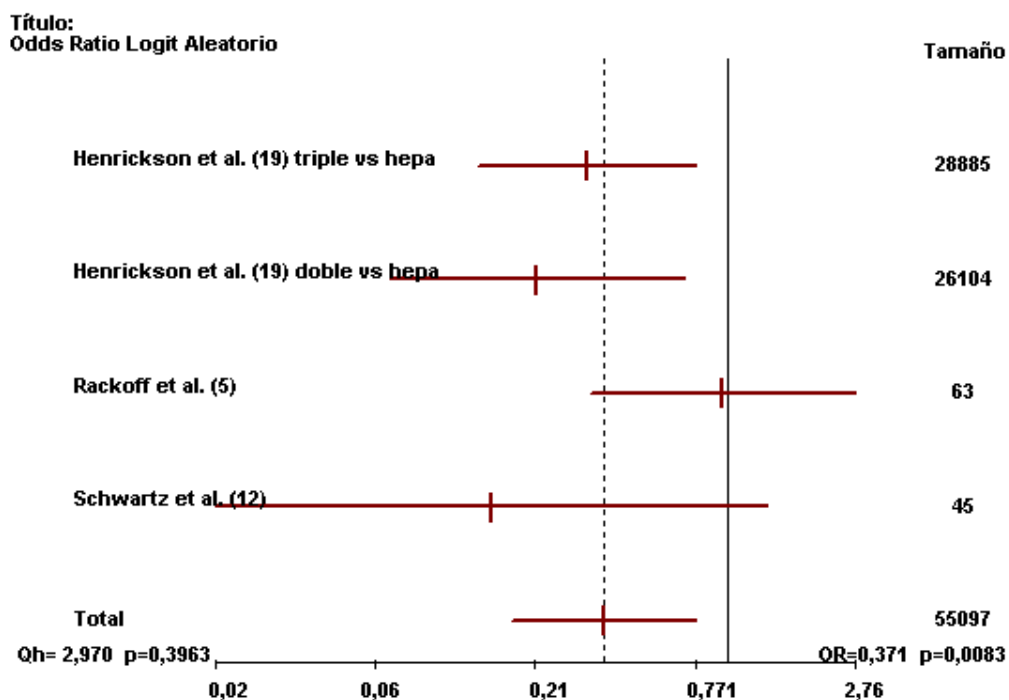


Fig 2. Odds ratio grama para infecciones de catéter al comparar heparina sola frente a heparina asociada a antiinfecciosos (ver texto)

Discusión:

Obstrucción de catéteres.

Únicamente hemos podido incluir dos trabajos en el análisis final, lo que da idea de la poca información que existe referente al tema. En uno de estos trabajos, Rabe¹⁵ encuentran que heparina a concentraciones altas (5000 UI/ml) es mejor que SF, pero no halla el mismo efecto con concentraciones más bajas (200 UI/ml). A pesar de que la muestra no es muy amplia y no hay cálculo de tamaño de la misma, este trabajo cuestiona muy seriamente las pautas convencionales de *flush* con heparina a dosis bajas.

Aunque no incluido en el metaanálisis, conviene mencionar que en el trabajo de Mayo et al.⁸, con concentraciones de heparina de 100 UI/ml, se concluye que ésta es más efectiva que SF; se trata, sin embargo, de una comparación con control histórico, por lo que se trata de un ensayo no aleatorizado y no enmascarado y, por tanto, muy expuesto al sesgo en los resultados. Además, se trata de un catéter tipo Groshong que, por sus especiales características, permite el lavado únicamente con SF tal y como recomienda el fabricante¹.

Smith et al.⁷, por su parte, no encuentran diferencias significativas en población pediátrica, comparando heparina a 10 UI/ml con SF una vez a la semana en un ensayo cruzado,

Dado que el metaanálisis cuenta sólo con dos estudios incluidos en los que uno representa población pediátrica y el otro población adulta, probablemente los resultados para cada una de estas poblaciones sean los ajustados de cada estudio y no el resultado del metaanálisis en sí. Este razonamiento más conservador nos llevaría a concluir que entre los adultos probablemente exista beneficio del uso de la heparina en comparación con SF sin poder determinar a qué dosis, por cuánto tiempo ni con qué complicaciones.

Prevención de la infección.

Los resultados para infección fueron igualmente difíciles de valorar, apareciendo una Odds Ratio total de 0,37 (IC 95% 0,18 a 0,78) en el grupo de pacientes pediátricos. No hay datos acerca del uso en pacientes adultos, al menos en los mayores de 20 años.

Henrickson et al.¹⁹ comparan la asociación triple de ciprofloxacino + vancomicina + heparina con la doble vancomicina + heparina y con heparina sola, y encuentran que no hay diferencias entre la triple y la doble terapia pero que ambas son mejores que heparina sola para la prevención de la infección ligada al catéter.

Rackoff et al.⁵, comparando vancomicina más heparina con heparina sola no encuentra diferencias en el total de bacteriemias producidas, aunque sí en el número de las producidas por gram negativos, donde la asociación es claramente mejor.

Por su parte, Schwartz et al.¹², en un diseño muy parecido al anterior aunque con concentraciones de heparina 10 veces menores, detectan que la asociación de heparina con vancomicina ejerce un efecto protector mayor frente a la infección que la heparina sola.

Aunque la combinación de resultados es teóricamente posible dada la homogeneidad de los estudios, debe tenerse en cuenta que en el trabajo de Henrickson et al.¹⁹ se evalúa el número de infecciones con respecto al total de líneas de infusión usadas, lo que hace que el peso relativo de este estudio sea muy importante en el cálculo de la OR final: nótese que se trata de 28885 y 26104 observaciones frente a 63 y 45 de los otros dos estudios. Si no se tiene en cuenta el trabajo de Henrickson et al.¹⁹, las cosas cambian notablemente y la OR pasa a 0'49 (IC 95% 0'09 a 2'08) con pérdida de la significación estadística.

Resumen y recomendaciones finales:

1. En opinión de la Comisión, existe cierto grado de evidencia acerca de la efectividad clínica de los bolos de heparina para prevenir oclusiones del catéter en adultos pero no en niños.
2. La calidad metodológica de los ensayos en los que se basa la evidencia es baja y, además, el número de ensayos es muy limitado, por lo que las conclusiones deben tomarse con precaución por el riesgo de sesgos en los resultados.
3. No hay suficiente información sobre cuál es la concentración ideal de heparina para prevenir la formación de trombos.
4. La falta de información detectada hace necesario plantear la necesidad de un Ensayo Clínico Aleatorizado con un diseño correcto.
5. Aunque no es objeto de la pregunta, la revisión ha permitido detectar suficiente evidencia en contra del uso rutinario de heparina en el mantenimiento de los catéteres venosos periféricos, ya que no es superior a SF y no está exento de efectos adversos^{20,21}.
6. La administración de heparina en *flush* para el mantenimiento de vías venosas centrales es una práctica de amplísima incidencia (y prevalencia), con costos y riesgos no desdeñables, por lo que se precisaría información de alta calidad en forma de ensayo clínico para demostrar que su uso está justificado y consigue los objetivos para los que se utiliza.

Tabla I. Referencias excluidas del análisis de eficacia en obstrucción y motivo de la exclusión

Referencia	Motivo de la exclusión
Rackoff ⁵	La intervención (compara en los dos brazos heparina en flush, pero uno con Vancomicina asociada) no se relaciona con la pregunta efectuada
Mayo ⁸	Compara flush de heparina con un control histórico. No es un ensayo clínico
Buturovic ⁹	El control es citrato al 4 % o poligelina al 3.5 %
The AACN ¹⁰	La intervención (perfusión continua de heparina sin especificar concentración) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Ray ¹¹	El experimental era una rama con urokinasa 9000 UI/semana
Schwartz ¹²	La intervención (compara en los dos brazos heparina en flush, pero uno con vancomicina asociada) no se relaciona con la pregunta efectuada
Shah ¹⁴	La intervención (perfusión continua de fisiológico con heparina) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Edstron ¹⁶	Los resultados evaluados (determinación de factor Anti-Xa) carecen de interés para la pregunta efectuada
Hook ¹⁷	La intervención (perfusión continua de fisiológico con heparina cálcica) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Kamala ¹⁸	La intervención (perfusión continua de heparina 1 UI/ml en la nutrición parenteral) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Henrickson ¹⁹	La intervención (flush de heparina, vancomicina y ciprofloxacino frente a flush de heparina + vancomicina) no está relacionada con la pregunta de investigación
Ankola ²²	La intervención (perfusión continua de heparina 0'25 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada
Smith ²³	No hay comparación de heparina con otro fármaco o con SF. Se trata de 2 grupos con sellado con heparina 100 UI/ml en los que se evalúan las complicaciones según el tiempo de permanencia del catéter.
Mismetti ²⁴	La intervención (nadroparina o warfarina sistémicas) no está relacionada con la pregunta efectuada
Kalmanti ²⁵	La intervención (urokinasa) no está relacionada con la pregunta efectuada
Pierce ²⁶	La intervención (catéteres ya heparinizados <i>per se</i>) no está relacionada con la pregunta efectuada
Trivedi ²⁷	La variable evaluada es el tiempo de coagulación activado.
Pouw ²⁸	La administración de heparina se hace vía subcutánea mediante una cánula.
Horgan ²⁹	La intervención (perfusión continua de heparina 1 UI/ml en glucosa por catéter arterial umbilical) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Kulkarni ³⁰	La intervención (perfusión continua a 3 ml/h de heparina 2 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Downs ³¹	La intervención no está relacionada con la pregunta efectuada.
De Neef ³²	La intervención (perfusión continua de fisiológico con 1 UI/ml de heparina) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Branson ³³	La intervención de comparación (perfusión continua a 3 ml/h de heparina 4 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Clifton ³⁴	La intervención (perfusión continua a 3 ml/h de heparina 4 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Dogra ³⁵	Compara flush de heparina contra una combinación de citrato y gentamicina. Todos llevan además 1 mg/kg de enoxaparina

Tabla II. Referencias excluidas del análisis de eficacia en infección y motivo de la exclusión

Referencia	Motivo de la exclusión
Smith ⁷	Los resultados evaluados (oclusiones) carecen de interés para la pregunta efectuada
Mayo ⁸	Compara flush de heparina con un control histórico. No es un ensayo clínico
Buturovic ⁹	El control es citrato al 4 % o poligelina al 3.5 %
The AACN ¹⁰	La intervención (perfusión continua de heparina sin especificar concentración) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Ray ¹¹	El experimental era una rama con urokinasa 9000 UI/semana
Shah ¹⁴	La intervención (perfusión continua de fisiológico con heparina) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Rabe ¹⁵	Los resultados evaluados (oclusiones) carecen de interés para la pregunta efectuada
Edstron ¹⁶	Los resultados evaluados (determinación de factor Anti-Xa) carecen de interés para la pregunta efectuada
Hook ¹⁷	La intervención (perfusión continua de fisiológico con heparina cálcica) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Kamala ¹⁸	La intervención (perfusión continua de heparina 1 UI/ml en la nutrición parenteral) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Ankola ²²	La intervención (perfusión continua de heparina 0'25 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada
Smith ²³	No hay comparación de heparina con otro fármaco o con SF. Se trata de 2 grupos con sellado con heparina 100 UI/ml en los que se evalúan las complicaciones según el tiempo de permanencia del catéter.
Mismetti ²⁴	La intervención (nadroparina o warfarina sistémicas) no está relacionada con la pregunta efectuada
Kalmanti ²⁵	La intervención (urokinasa) no está relacionada con la pregunta efectuada
Pierce ²⁶	La intervención (catéteres ya heparinizados <i>per se</i>) no está relacionada con la pregunta efectuada
Trivedi ²⁷	La variable evaluada es el tiempo de coagulación activado.
Pouw ²⁸	La administración de heparina se hace vía subcutánea mediante una cánula.
Horgan ²⁹	La intervención (perfusión continua de heparina 1 UI/ml en glucosa por catéter arterial umbilical) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Kulkarni ³⁰	La intervención (perfusión continua a 3 ml/h de heparina 2 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Downs ³¹	La intervención no está relacionada con la pregunta efectuada.
De Neef ³²	La intervención (perfusión continua de fisiológico con 1 UI/ml de heparina) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Branson ³³	La intervención de comparación (perfusión continua a 3 ml/h de heparina 4 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Clifton ³⁴	La intervención (perfusión continua a 3 ml/h de heparina 4 UI/ml) no está relacionada con la pregunta efectuada.
Dogra ³⁵	Compara flush de heparina contra una combinación de citrato y gentamicina. Todos llevan además 1 mg/kg de enoxaparina

Tabla III. ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EVALUADOS EN EFICACIA EN OBSTRUCCIÓN

Ref.	Aleatoriz.	OSA*	Doble ciego	Ciego correcto	Descripción pérdidas	Calidad metodológica ***	Población	Intervención
7	Si	No la describe	No (cruzado)	-	No	2	Pacientes pediátricos oncológicos	Flush con 5 ml heparina 10 UI/ml (exp) vs 9 ml SF una vez a la semana (control)
15	Si	Lista de números generadas por ordenador	No	-	No	2	Pacientes con vía venosa central normocoagulados	Flush de heparina 5000 UI/mL (exp) vs flush de SF (control) y Vit C (que no analizamos)

*OSA: Ocultación de la secuencia de aleatorización **SF: NaCl 0'9% *** Según los criterios de Jadad et al. ¹⁵

Tabla IV. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EVALUADOS EN EFICACIA EN OBSTRUCCIÓN

Ref.	Intervención	Resultados	Grupo experimental			Grupo control			Comentarios
			N	Oclusioniones (%)	Infec. (%)	N	Oclusioniones (%)	Infec. (%)	
7	Flush con 5 ml heparina 10 UI/ml (exp) vs 9 ml SF una vez a la semana (control)	Formación de trombos en catéter	14	0 (0)	1 (7'1)	14	1 (7'1)	5 (35'7)	DENS
15	Flush de heparina 5000 UI/mL (exp) vs flush de SF (control) y Vit C (que no analizamos)	Permeabilidad de catéter a los 9 días	33	2 (6'1)	ND*	33	9 (27'3)	ND	Heparina mejor que SF** Conc. de heparina alta (a 200 UI/ml DENS***)

*ND: Sin datos **SF: NaCl 0'9% ***DENS: Diferencias estadísticamente no significativas

Tabla V. ASPECTOS METODOLÓGICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EVALUADOS EN EFICACIA EN INFECCIÓN

Ref.	Aleatoriz.	OSA*	Doble ciego	Ciego correcto	Descripción pérdidas	Calidad metodológica **	Población	Intervención
19	Si	Centralización en Farmacia	Si	Si	Si	5	Ptes. inmunodeprimidos de < de 20 años con catéter venoso central tunelizado	Flush con vancomicina 25 mcg/ml + heparina 9'73 UI/ml + ciprofloxacino 2 mcg/ml (exp) frente a vancomicina 25 mcg/ml + heparina 9'73 UI/ml (exp) y a heparina 10 UI/ml (se supone) (control)
5	Si	No la describe	No	-	No	-1	Niños con cáncer o nutrición parenteral total y catéter venoso central	Flush de 3 ml de heparina 100 UI/ml (control) frente a flush de 3 ml de heparina 100 UI/ml + vancomicina 25 mcg/ml (exp)
12	Si	No clara	Si	No claro	Si	1	Niños (< 20 años) con enf. hematológicas y catéteres venosos centrales	Flush de 3 ml de heparina 10 UI/ml (control) frente a flush de 3 ml de heparina 10 UI/ml + vancomicina 25 mcg/ml (exp)

*OSA: Ocultación de la secuencia de aleatorización ** Según los criterios de Jadad et al. ¹³

Tabla VI. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EVALUADOS EN EFICACIA EN INFECCIÓN

Ref.	Intervención	Resultados	Grupo experimental			Grupo control			Comentarios
			N	Oclusiones (%)	Infec. (%)	N	Oclusiones (%)	Infec. (%)	
19	Flush con vancomicina 25 mcg/ml + heparina 9'73 UI/ml + ciprofloxacino 2 mcg/ml (exp) frente a vancomicina 25 mcg/ml + heparina 9'73 UI/ml (exp) y a heparina 10 UI/ml (se supone) (control)	Infecciones relacionadas con el catéter (y oclusiones secundariamente)	10840 + 8059 líneas (38+35 pacientes)	19 + 28 (0'2 + 0'4)	6 + 3 (0'06 + 0'03)	18045 líneas (80 ptes.)	72 (0'4)	31 (0'2)	Vancomicina + heparina y vancomicina + ciprofloxacino + heparina mejores que heparina sola
5	Flush de 3 ml de heparina 100 UI/ml (control) frente a flush de 3 ml de heparina 100 UI/ml + vancomicina 25 mcg/ml (exp)	Bacteriemias	32	ND	10 (31'3)	31	ND (31'3)	10 (31'3)	DENS** en bacteriemias totales (vancomicina + heparina mejor en bacteriemias por gram negativos)
12	Flush de 3 ml de heparina 10 UI/ml (control) frente a flush de 3 ml de heparina 10 UI/ml + vancomicina 25 mcg/ml (exp)	Bacteriemias	21	7 (33'3)	1 (4'2)	24	8 (33'3)	6 (28'6)	Heparina + vancomicina mejor que heparina sola (DENS en obstrucciones)

*ND: Sin datos **DENS: Diferencias estadísticamente no significativas

BIBLIOGRAFIA

1. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113:165-71.
2. Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use. Part 2: Infectious complications. *Intensive Care Med* 2002; 28:18-28.
3. Ariza J, Leon C, Rodríguez Noriega A, Fernández Mondejar E. Conferencia de consenso. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter. *Med Intensiva* 2003; 27:615-20.
4. Fry B. Intermittent heparin flushing protocols. A standardization issue. *J Intraven Nurs* 1992; 15:160-3.
5. Rackoff WR, Weiman M, Jakobowski D, Hirschl R, Stallings V, Bilodeau J, et al. A randomized, controlled trial of the efficacy of a heparin and vancomycin solution in preventing central venous catheter infections in children. *J Pediatr* 1995; 127:147-51.
6. Stephens LC, Haire WD, Tarantolo S, Reed E, Schmit-Pokorny K, Kessinger A, et al. Normal saline versus heparin flush for maintaining central venous catheter patency during apheresis collection of peripheral blood stem cells (PBSC). *Transfus Sci* 1997; 18:187-93.
7. Smith S, Dawson S, Hennessey R, Andrew M. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13:141-3.
8. Mayo DJ, Horne MK 3rd, Summers BL, Pearson DC, Helsabeck CB. The effects of heparin flush on patency of the Groshong catheter: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23:1401-5.
9. Buturovic J, Ponikvar R, Kandus A, Boh M, Klinkmann J, Ivanovich P. Filling hemodialysis catheters in the interdialytic period: heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomized study. *Artif Organs* 1998; 22:945-7.
10. American Association of Critical Care Nurses. Evaluation of the effects of heparinized and non heparinized flush solutions on the patency of arterial pressure monitoring lines: the AACN Thunder Project. *Am J Crit Care* 1993; 2:3-15.
11. Ray CE Jr, Shenoy SS, McCarthy PL, Broderick KA, Kaufman JA. Weekly prophylactic urokinase instillation in tunneled central venous access devices. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10:1330-4.
12. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol* 1990; 8:1591-7.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding

- necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
14. Infusión continua de heparina para prevenir la trombosis y la oclusión del catéter en neonatos con catéteres venosos centrales percutáneos colocados periféricamente. Oxford: Update Software.
 15. Rabe C, Gramann T, Sons X, Berna M, Gonzalez-Carmona MA, Klehr HU, et al. Keeping central venous lines open: a prospective comparison of heparin, vitamin C and sodium chloride sealing solutions in medical patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:1172-6.
 16. Edstrom CS, McBride J, Theriaque D, Kao KJ, Christensen RD. Obtaining blood samples for anti-factor Xa quantification through umbilical artery catheters. *J Perinatol* 2002; 22:475-7.
 17. Hook ML, Reuling J, Luetzgen ML, Norris SO, Elsesser CC, Leonard MK. Comparison of the patency of arterial lines maintained with heparinized and nonheparinized infusions. The Cardiovascular Intensive Care Unit Nursing Research Committee of St. Luke's Hospital. *Heart Lung* 1987; 16:693-9.
 18. Kamala F, Boo NY, Cheah FC, Birinder K. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta Paediatr* 2002; 91:1350-6.
 19. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, Kuhn SM, Pritchett J, Kehl SC, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1269-78.
 20. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in peripheral venous and arterial catheters: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316:969-75.
 21. Goode CJ, Titler M, Rakel B, Ones DS, Kleiber C, Small S, et al. A meta-analysis of effects of heparin flush and saline flush: quality and cost implications. *Nurs Res* 1991; 40:324-30.
 22. Ankola PA, Atakent YS. Effect of adding heparin in very low concentration to the infusate to prolong the patency of umbilical artery catheters. *Am J Perinatol* 1993; 10:229-32.
 23. Smith I, Hathaway M, Goldman C, Ng J, Brunton J, Simor AE, et al. A randomized study to determine complications associated with duration of insertion of heparin locks. *Res Nurs Health* 1990; 13:367-73.
 24. Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmuller-Cordier A, Jacquin JP, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica* 2003; 88:67-73.
 25. Kalmanti M, Germanakis J, Stiakaki E, Syfridaki C, Christidou A, Tsetis D, et al. Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central

- venous catheters. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19:173-9.
26. Pierce CM, Wade A, Mok Q. Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967-72.
 27. Trivedi HS, Twardowski ZJ. Use of double-lumen dialysis catheters. Loading with locked heparin. *ASAIO J* 1997; 43:900-3.
 28. Pouw L, Kilsby D, Francis P, Tulloh B. Heparin thromboprophylaxis via indwelling subcutaneous teflon cannula. *Aust N Z J Surg* 1995; 65:793-5.
 29. Horgan MJ, Bartoletti A, Polansky S, Peters JC, Manning TJ, Lamont BM. Effect of heparin infusates in umbilical arterial catheters on frequency of thrombotic complications. *J Pediatr* 1987; 111:774-8.
 30. Kulkarni M, Elsner C, Ouellet D, Zeldin R. Heparinized saline versus normal saline in maintaining patency of the radial artery catheter. *Can J Surg* 1994; 37:37-42.
 31. Downs JB, Chapman RL Jr, Hawkins IF Jr. Prolonged radial-artery catheterization. An evaluation of heparinized catheters and continuous irrigation. *Arch Surg* 1974; 108:671-3.
 32. de Neef M, Heijboer H, van Woensel JB, de Haan RJ. The efficacy of heparinization in prolonging patency of arterial and central venous catheters in children: a randomized double-blind trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19:553-60.
 33. Branson PK, McCoy RA, Phillips BA, Clifton GD. Efficacy of 1.4 percent sodium citrate in maintaining arterial catheter patency in patients in a medical ICU. *Chest* 1993; 103:882-5.
 34. Clifton GD, Branson P, Kelly HJ, Dotson LR, Record KE, Phillips BA, et al. Comparison of normal saline and heparin solutions for maintenance of arterial catheter patency. *Heart Lung* 1991; 20:115-8.
 35. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, Irish AB, Heath CH, Golledge C, et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2133-9.

ANEXO I. Estrategia de búsqueda de la información y número de referencias encontradas

Search Strategy:

-
- 1 Catheterization/ or Catheterization, Central Venous/ or Catheters, Indwelling/ (38309)
 - 2 limit 1 to human (32595)
 - 3 limit 2 to clinical trial (1762)
 - 4 adverse effects.mp. (33424)
 - 5 3 and 4 (30)

Search Strategy:

-
- 1 catheter.mp. or Catheterization/ (69450)
 - 2 Catheterization/ or Catheterization, Central Venous/ or Catheters, Indwelling/ (38309)
 - 3 limit 2 to human (32595)
 - 4 limit 3 to clinical trial (1762)
 - 5 INFECTION/ (20435)
 - 6 4 and 5 (37)

Search Strategy:

-
- 1 catheter.mp. or Catheterization/ (69450)
 - 2 Catheterization/ or Catheterization, Central Venous/ or Catheters, Indwelling/ (38309)
 - 3 limit 2 to human (32595)
 - 4 limit 3 to clinical trial (1762)
 - 5 INFECTION/ (20435)
 - 6 4 and 5 (37)
 - 7 from 6 keep 1-37 (37)
 - 8 THROMBOSIS/ (34865)
 - 9 4 and 8 (89)

Search Strategy:

-
- 1 Catheterization, Peripheral/ (3660)
 - 2 limit 1 to human (3375)
 - 3 limit 2 to clinical trial (377)
 - 4 arterial.mp. (178603)
 - 5 3 and 4 (86)