

# **INFORME SOBRE LA SEGURIDAD, EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LA SOLUCIÓN DE HEPARINA PARA EL MANTENIMIENTO DEL CATÉTER VENOSO PERIFÉRICO**

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación de la Dirección del Servicio Canario de Salud a petición de la Gerencia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI).

En este informe se valora la eficacia, la seguridad y el coste de la solución de heparina para el mantenimiento del catéter venoso periférico y se establecen recomendaciones para su utilización en el Servicio Canario de la Salud. Se ha contado con expertos que han colaborado en la revisión externa de una versión previa del documento y con representantes de las industrias implicadas que han aportado documentación y han presentado alegaciones a versiones previas del informe. Las recomendaciones son responsabilidad de los autores, están fundamentadas en la revisión de las pruebas científicas disponibles y han sido formuladas a partir de conocimiento disponible que ha sido considerado válido, tras haber recibido y valorado todas las opiniones aportadas por los revisores externos y por la industria.

**Fecha de solicitud del informe:** 30 de octubre de 2013

**Fecha de primera versión del informe:** 14 de febrero de 2014

**Fecha de informe definitivo:** 17 de marzo de 2014

**Responsable y persona de contacto:** Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

**Autores del informe:** Lidia García Pérez, María Dolores Rodríguez Huerta, Pedro Serrano Aguilar

**Colaboradores:** Leticia Cuéllar (documentalista)

Resumen:

**Tecnología evaluada:** Fibrilín® (heparina sódica 20 UI/ml), vial de 3 ml o 5 ml comercializado desde 2001 por Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.

**Indicación:** Cuidado y mantenimiento de los accesos vasculares para prevenir la acumulación de fibrina en la luz del catéter. En este informe analizamos su efectividad y coste en el mantenimiento de catéteres de vías periféricas (CVP) en uso intermitente.

**Efectividad y seguridad:** Los estudios identificados para esta evaluación comparan una solución heparinizada a concentraciones de 1, 10 o 100 UI/ml con solución salina a 0,9%. No se han encontrado estudios con soluciones de heparina comercializadas. En adultos, la evidencia disponible no muestra superioridad de la solución heparinizada a una concentración de 10 UI/ml sobre la solución salina 0,9% para el lavado y sellado del CVP en tiempo de permanencia del catéter, incidencia de oclusión y de flebitis. No hay una evidencia suficientemente robusta para poder concluir que la solución heparinizada a concentración de 100 UI/ml sea más eficaz en el mantenimiento del CVP y en disminuir el riesgo de flebitis, en comparación con solución salina. Los estudios identificados en niños y en neonatos no muestran diferencias significativas entre la solución heparinizada y solución salina 0,9% en el mantenimiento de la permeabilidad del CVP de uso intermitente ni en la incidencia de flebitis.

**Impacto presupuestario:** La revisión de la literatura no permitió identificar evaluaciones económicas que compararan los costes y beneficios de Fibrilín® o preparado de solución heparinizada con suero salino. Además del análisis de impacto presupuestario llevado a cabo para este informe, se han evaluado dos estimaciones presupuestarias aportadas por dos firmas comerciales. Los resultados del análisis económico bruto realizado muestran que Fibrilín® es el producto más costoso mientras que el menos costoso es la solución salina en monodosis de 10 ml. En principio sustituir Fibrilín® por solución salina, total o parcialmente, supondría un ahorro para el hospital. Este análisis es incompleto, por lo que sus resultados no constituyen evaluaciones económicas completas donde se comparen los costes y los beneficios de las alternativas para el lavado de CVP. Por lo tanto, no es posible concluir sobre el coste-efectividad de la solución heparinizada frente a la solución salina para el lavado de CVP.

**Recomendación:**

Dado que no existe información científicamente válida que demuestre la mayor eficacia de Fibrilín® frente a solución salina para el mantenimiento del CVP, ni se dispone de evaluaciones económicas que confirmen el coste-efectividad de Fibrilín® frente a solución salina, y siendo los costes directos materiales de Fibrilín® superiores a solución salina,

- No se recomienda de forma generalizada el uso de Fibrilín® para el mantenimiento de CVP.

- En el caso de que fuera necesario utilizar solución heparinizada, el uso de Fibrilín® podría contribuir a una mayor seguridad que la solución heparinizada manualmente.
- Se recomienda el establecimiento de un protocolo único para el mantenimiento de los CVP para todos los hospitales de Canarias diseñado en cooperación entre los Servicios de Farmacia y Enfermería de los hospitales públicos.
- Sería pertinente evaluar la efectividad de la solución heparinizada al nivel de concentración propio de Fibrilín®.
- Se recomienda especialmente la realización de más ensayos en niños y neonatos con el fin de evaluar qué solución y qué dosis son las más ajustadas y así evitar daños.
- Se recomienda la evaluación de solución heparinizada en comparación con solución salina mediante un ensayo clínico de buena calidad metodológica teniendo en cuenta técnicas, frecuencia de lavado, dosis, distinguiendo lavado de sellado y distinguiendo lavado intermitente de la adición de heparina a las infusiones, ya que todos estos factores podrían condicionar los resultados.
- Se recomienda la revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de Fibrilín® en otras circunstancias no revisadas aquí (catéteres centrales, monitorización arterial, extracciones de sangre, etc.) con el fin de poder establecer recomendaciones al respecto.

## 1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL INFORME

### 1.1. Antecedentes

Los dispositivos intravenosos son indispensables en la práctica clínica diaria para garantizar la infusión de diversos tipos de terapias en el ámbito hospitalario. Los catéteres venosos periféricos (CVP) son los usados con mayor frecuencia (1), ya sea para infusión de fluidoterapia intravenosa (IV) continua o para la administración de hemoderivados, antibióticos u otros tratamientos de forma intermitente. Cuando no se requiere perfusión, el catéter permanece sellado en los intervalos entre la administración de los diversos tratamientos, lo que reduce el riesgo de sobrecarga circulatoria de volumen, irritación vascular, contaminación bacteriana y costes por los equipos de terapia endovenosa, además de proporcionar al paciente mayor comodidad y libertad de movimientos (2).

Son complicaciones del acceso venoso periférico la extravasación, la bacteriemia relacionada con el catéter o la tromboflebitis. Esta última es la más frecuente. La incidencia de la flebitis observada en los diferentes estudios es muy variable debido probablemente a las distintas definiciones atribuidas a la flebitis, el diseño o los tamaños muestrales. Tagalakis et al. informan de una incidencia de flebitis de entre el 25% y el 35% (1), mientras Idwall et al. muestran un rango entre 5,3% y 77,7% (3).

Aparte de la flebitis, el problema más frecuentemente observado en la administración intermitente es la oclusión del catéter debido a la formación de coágulos o precipitados, por lo que el dispositivo requiere inspección continua e irrigación o lavado de forma regular y sellado del mismo para evitar reflujo sanguíneo. Para el lavado y sellado, son las soluciones de salino isotónico y de heparina las más utilizadas en la práctica clínica, tanto en adultos como en niños y neonatos (4,5). Estas se preparan de forma convencional en las unidades de trabajo o bien se sustituyen por presentaciones comercializadas de un solo uso. En España la presentación de solución heparinizada más utilizada es Fibrilín®.

Dos meta-análisis publicados en 1991 concluyeron que la irrigación intermitente con solución heparinizada y solución salina eran comparables en términos de permeabilidad, duración del catéter e incidencia de flebitis (6,7). Una revisión que también incluyó meta-análisis, publicada en 1998, obtuvo resultados diferentes según la dosis de heparina empleada (8).

Según muestra un estudio multicéntrico publicado en 2005, en el ámbito español existe un alto grado de variabilidad en el mantenimiento de la permeabilidad de los CVP (9). El número medio de pacientes con catéter periférico por unidad de hospitalización fue de  $20 \pm 10,7$ . En las 329 unidades estudiadas, en un 25% no se aplicaba el mismo método dentro de una misma unidad. El método más empleado fue la irrigación intermitente con solución heparinizada, siendo el uso de solución salina también frecuente; se observó una elevada variabilidad en la cantidad de heparina administrada: el coeficiente de variación intercuartílico es del 81,7% si el suero es heparinizado y del 48,2% si se emplea una dilución de heparina comercializada (Fibrilín®) (9).

No existen directrices universalmente aceptadas sobre el método óptimo para mantener la permeabilidad del catéter (9,10), no solo en cuanto a la solución de

irrigación, sino al volumen, concentración de heparina, frecuencia y técnica (10). Por otro lado, el lavado y sellado intermitente no está exento de riesgos, sobre todo cuando se trata de heparina, ya que tiene un rango terapéutico muy estrecho y cierto potencial de complicación. Todos los anticoagulantes están dentro del grupo de los 5 tipos de fármacos asociados a accidentes de seguridad según la *Joint Commission Sentinel Event Alert* de EE.UU. (4,11). En relación a estos posibles riesgos, Fibrilín® podría considerarse una opción más segura que la solución heparinizada manualmente.

Esta incertidumbre justifica la necesidad de una revisión de la evidencia científica disponible sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad del uso de solución de heparina frente a solución salina 0,9% para el mantenimiento de la permeabilidad de los CVP de forma intermitente.

## **1.2. Descripción de la tecnología**

Fibrilín® (heparina sódica 20 UI/ml) es un producto sanitario de Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A. que se comercializa desde noviembre de 2001. Está indicado para el cuidado y mantenimiento de las vías venosas, para prevenir la acumulación de fibrina en CVP y vías centrales, reduciendo el riesgo de obstrucción e infección del catéter. Se presenta en forma de vial de vidrio tipo I de 3 ml, adecuado para el mantenimiento de CVP (60 UI), y de 5 ml, para catéteres de vías centrales (100 UI) [Ficha técnica facilitada por ROVI].

## **1.3. Objetivos del informe**

(1) Identificar, evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, efectividad y coste-efectividad de la administración de solución de heparina para el mantenimiento del CVP de uso intermitente, frente a la solución salina.

(2) Evaluar el impacto presupuestario que supondría sustituir Fibrilín® por solución salina en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.

## 2. MÉTODO SEGUIDO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE INFORME

Revisión sistemática rápida de la literatura y estimación del impacto presupuestario hospitalario.

### 2.1. Revisión sistemática (efectividad y seguridad)

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library y CINAHL, en diciembre de 2013. La estrategia de búsqueda no se limitó inicialmente por fecha de publicación. Se restringió a artículos publicados en inglés o español. La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de los términos *peripheral*, *saline* y *heparin* entre otros. En el anexo 1 se puede ver de ejemplo la estrategia de búsqueda utilizada en MEDLINE a través de OVID. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados por pares teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes, así como otros documentos localizados manualmente y que se consideraron relevantes para documentar el informe. Cuando se identificaron revisiones sistemáticas actuales y de calidad se optó por analizarlas e incluir en esta revisión aquellos estudios publicados con posterioridad al rango de fechas incluidas por las mencionadas revisiones. La calidad metodológica de los estudios fue valorada siguiendo los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (12). Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos con tabulación de resultados según tipo de población.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

#### Tipo de estudio:

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o no aleatorizados cuyos objetivos fueran evaluar la efectividad y seguridad del lavado y sellado de CVP con una solución de heparina (dilución de heparina y solución salina 0,9%) en comparación con una solución salina 0,9% solo. Se incluyeron también revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y evaluaciones económicas completas. Se excluyeron estudios comparativos no experimentales y otros estudios primarios. Cuando se identificaron revisiones sistemáticas de calidad metodológica aceptable se optó por proceder a actualizarlas, incluyéndose en esta revisión solo aquellos estudios primarios no incluidos en cada una de ellas.

#### Tipo de participantes:

Se incluyeron pacientes de todas las edades y sexos, ingresados en cualquier especialidad hospitalaria, siempre y cuando el paciente tuviera y fuera de estudio un CVP. Se excluyeron catéteres venosos centrales y catéteres arteriales, y aquellos estudios en los que se incluyen varios tipos de catéteres, centrales y periféricos, sin que los resultados se presenten por separado. Se excluyeron aquellos ensayos en los que el objetivo fuera el mantenimiento de las vías para la monitorización hemodinámica con sistema de presión o soluciones de fluidoterapia con heparina añadida para aumentar la duración del catéter (infusión continua). También se excluyeron estudios in vitro o en animales.

Tipos de intervenciones:

Para ser incluido el estudio debía de comparar la heparina sódica diluida con la solución salina 0,9%, en cualquiera de sus posibles presentaciones.

Tipos de medidas de resultado:

Las medidas de resultado de interés son:

- Oclusión del catéter
- Tiempo de permanencia del catéter
- Flebitis
- Otras complicaciones: tromboembolismo, extravasación, bacteriemia, efectos adversos relacionados con la heparina.

Idioma de la publicación: Los artículos debían estar publicados en inglés o español para que sean seleccionados.

## **2.2. Estimación de costes e impacto presupuestario**

Se realizó una estimación bruta del coste del mantenimiento de catéteres con solución salina en un hospital como el CHUIMI. Para realizar esta estimación se tuvo en cuenta el consumo actual de Fibrilín® (presentación comercializada en España de solución de heparina) y precios unitarios facilitados por hospitales y empresas. El impacto presupuestario se estimó desde la perspectiva del hospital para un año, teniendo como alternativas a Fibrilín®, la solución salina preparada comercializada más ampliamente en España, y la solución salina no preparada. Los costes se expresan en euros de 2013-2014.

Debido a restricciones de tiempo para la elaboración de este informe, la estimación de impacto presupuestario se limita al coste directo en material (soluciones y material de administración). Se contactó con dos empresas que facilitaron sus propias estimaciones de impacto presupuestario.

### 3. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda dio como resultado 200 referencias bibliográficas una vez descartados duplicados y publicaciones en otros idiomas distintos de español e inglés. De estas 200 referencias se seleccionaron 21 estudios a partir de título y resumen. A partir de la lectura de texto completo se incluyeron en la revisión 12 referencias, 4 revisiones sistemáticas de la literatura y 7 ensayos clínicos. Un ensayo adicional fue identificado gracias a un revisor externo. No se identificaron estudios de evaluación económica.

#### 3.1. Estudios sobre la eficacia, efectividad y seguridad

##### 3.1.1. Revisiones sistemáticas

Las características de las 4 revisiones sistemáticas se recogen en la tabla 1. Dos revisiones incluían población adulta (8,13), una de ellas fue seleccionada para actualizar la evidencia (8); otra incluía niños y neonatos y fue utilizada para actualizar la evidencia en niños (excluyendo neonatos) (14); una última revisión en neonatos también fue actualizada (15).

La revisión más completa en adultos que además incluye meta-análisis es la publicada por Randolph et al. en 1998 (8). Esta revisión incluyó también población pediátrica. Se extraen únicamente los resultados de adultos cuando es posible y de aquellos estudios en los que se evaluó administración intermitente para el lavado de CVP. Los resultados fueron los siguientes:

- No pudo realizarse meta-análisis para la duración de la permeabilidad del CVP. El único estudio incluido en adultos que evaluó la duración de la permeabilidad del CVP en administración intermitente (100 UI cada 8 horas) no encontró diferencias entre solución heparinizada y el grupo control (16).
- Sí pudo realizarse dos meta-análisis para la variable oclusión aunque únicamente se incluyeron 4 estudios en los que se administraba de forma intermitente el suero. Tres de los estudios no encontraron diferencias entre grupos mientras que un cuarto realizado en 65 pacientes de obstetricia sí encontró diferencias a favor de una solución heparinizada de 100 UI/ml cada 6 horas (17). El meta-análisis de los 2 estudios que evaluaron 10 UI/ml cada 8 horas no encontró diferencias entre grupos mientras que el meta-análisis de los estudios que evaluaron 100 UI/ml concluyó que la solución heparinizada es significativamente más efectiva que la solución salina en cuanto a la oclusión (RR=0,52; IC 95%: 0,33-0,83).
- En cuanto a la variable fallo de infusión, ninguno de los estudios incluidos ni los meta-análisis realizados encontraron diferencias estadísticamente significativas entre solución heparinizada y solución salina.
- Ninguno de los estudios que evaluaron 10 UI/ml administradas de forma intermitente ni el meta-análisis realizado por Randolph et al. encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de flebitis. Entre los 2 estudios que evaluaron la administración de 100 UI/ml, uno no encontró diferencias entre grupos y otro encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la solución heparinizada 100 UI/ml cada 8 horas. Este estudio tuvo pérdidas del 34% durante el seguimiento (16). El meta-análisis de ambos estudios encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la solución heparinizada (RR=0,61; IC 95%: 0,42-0,88).



Randolph et al. concluyeron que el uso de soluciones heparinizadas de forma intermitente a dosis de 10 UI/ml para el lavado de CVP no tenía ningún beneficio sobre el uso de solución salina intermitente.

Posteriormente se publicó una revisión sistemática realizada en España que, aunque abarca un mayor periodo que Randolph et al., no identifica estudios publicados con posterioridad (13). Al igual que la revisión de Randolph, estos autores encontraron resultados dispares. Entre los estudios que evaluaban solución heparinizada de 10 UI/ml, un estudio de 3 encontró diferencias significativas entre soluciones a favor de heparina en términos de duración del catéter, mientras que no encontró diferencias en incidencia de obstrucción o flebitis. Entre los estudios que evaluaban solución heparinizada de 100 UI/ml, de nuevo 1 de 3 encontró diferencias a favor de la solución heparinizada en cuanto a duración y obstrucción (13).

Una revisión más reciente, publicada por Kumar et al. en 2013, incluyó 13 ECA sobre el uso de solución heparinizada para prolongar la permeabilidad de CVP en neonatos y niños en edad pediátrica (14). Se realizaron separadamente meta-análisis de lavado intermitente por un lado y de infusión por otro. No se han podido extraer datos para evaluar por separado niños de neonatos, ni para las diferentes dosis de heparina. Como medidas de resultados para lavado intermitente esta revisión valoró la permeabilidad, el fallo de infusión y la flebitis sin encontrar los meta-análisis diferencias significativas entre grupos para ninguna de ellas. En cuanto a la permeabilidad del catéter, se incluyeron 10 estudios, 9 de los cuales no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Un décimo estudio, publicado por Mok et al. en 2007, no encontró diferencias significativas entre los 3 grupos evaluados en el estudio original (18). Sin embargo, en el meta-análisis, Kumar et al. unen los dos grupos que evaluaban solución heparinizada de 1 y 10 UI/ml en el grupo de Mok et al. y lo compara con control, encontrando una diferencia notable a favor de heparina (DM=16,27; IC 95%: 3,01-29,53) (14).

Shah et al. son autores de una revisión Cochrane en neonatos, actualizada en 2010 y de buena calidad metodológica (15). En los meta-análisis realizados se incluyeron estudios que evaluaban solución heparinizada intermitente y en infusión. Los autores no pudieron realizar meta-análisis para la duración del uso del catéter debido a la heterogeneidad de los estudios. Para esta medida, 3 estudios no encontraron diferencias significativas entre soluciones, 3 estudios sí encontraron diferencias a favor de heparina aunque 2 de los estudios evaluaban solución heparinizada en infusión y un estudio encontró diferencias a favor de la solución salina (19). Los meta-análisis realizados no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre solución heparinizada y el comparador para las medidas de resultado principales: oclusión (4 estudios, 1 evalúa infusión: RR=1; IC 95%: 0,85-1,16), flebitis (4 estudios, 1 evalúa infusión: RR=0,74; IC 95%: 0,50-1,10), incidencia de hemorragia intracraneal (2 estudios ambos con solución heparinizada en infusión: RR=0,37; IC 95%: 0,12-1,179). Estos autores concluyeron que su revisión no permite responder qué solución es más segura y efectiva debido a la heterogeneidad de los estudios en cuanto a dosis o frecuencia de dosificación (15).

## Solución heparinizada en catéteres venosos periféricos

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas

Autor Año	Bases Periodo de búsqueda	Explicita estrategia	Valora calidad	Incluye meta-Análisis	Nº y diseño de estudios incluidos	Participantes	Intervención	Comparación	Medidas principales de efectividad	Medidas principales de seguridad
Randolph 1998 [8]	MEDLINE 1966- abril 1997 EMBASE 1974-1996	Solo algunos términos clave	Solo cegamiento y pérdidas	Sí	15 ECA -CVP (13 estudios: 6 estudio de administración intermitente y 7 de infusión continua) -Catéteres arteriales (2 estudios)	Adultos y niños	Solución heparinizada en infusión o intermitente	No heparina	Permeabilidad del CVP Fallos de infusión	Flebitis relacionada con el CVP Coagulación del CVP
Garay 2001 [13]	MEDLINE COCHRANE 1989-1998	No	Sí CASPe y AATM	No	8 ECA	Adultos (1 en embarazadas)	Solución heparinizada	Solución salina	Tiempo de duración del CVP	Obstrucción Flebitis
Kumar 2013 [14]	MEDLINE 1946-2012 EMBASE 1980-2012 CINAHL (-2010) CENTRAL (-2012)	Algunos términos clave	Sí Herramienta de la Cochrane	Sí	13 ECA  10 estudios de administración intermitente y 3 de infusión continua	Neonatos: 8 estudios Pediátricos: 3 estudios Ambos: 2 estudios	Solución heparinizada (a dosis bajas) en infusión o intermitente	Solución sin heparina	Tiempo de permeabilidad del catéter Proporción de oclusión	Reacciones locales
Shah 2005 (2010) [15]	MEDLINE EMBASE CINAHL CENTRAL (- febrero 2005) Congresos de 3 sociedades pediátricas (1991-2004) Actualizada en 2010	Sí	Sí, valoración de sesgos	Sí	10 ECA y cuasi-aleatorizados	981 neonatos (a término o pretérmino en UCIN) que precisen CVP	Solución heparinizada en infusión (4 estudios) o intermitente (6 estudios)	Placebo o no tratamiento	Nº de horas de uso del primer CVP hasta que se cambia	Complicaciones asociadas al CVP Complicaciones asociadas a la heparina

AATM: Anterior nombre de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español; CVP: Catéter venoso periférico; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal.

### 3.1.2. Estudios primarios

Se han identificado 8 estudios primarios publicados con posterioridad a las revisiones sistemáticas mencionadas anteriormente. Estos estudios evaluaron la efectividad y seguridad de la solución heparinizada en comparación con la solución salina para el lavado y sellado del CVP. Las dosis de heparina utilizadas son diversas y ningún trabajo evaluó la solución comercializada de heparina (Fibrilín®). Se identificaron 4 ECA y un ensayo clínico no aleatorizado en población adulta, uno de los cuales está realizado en pacientes embarazadas. Otros 3 ECA identificados se ejecutaron en población infantil: un estudio en niños mayores de un año y 2 estudios en neonatos. Las características principales de los estudios primarios incluidos se recogen en la tabla 2.

La calidad metodológica de los estudios es heterogénea. La aleatorización y el cegamiento fueron aceptables en general aunque el ocultamiento no estuvo bien informado en la mayoría de los artículos. Las limitaciones más importantes observadas son la ausencia de información acerca del porcentaje de pérdidas y la falta de una definición exhaustiva de medidas de resultado importantes como flebitis, de forma que varían las definiciones no solo entre estudios sino dentro del propio estudio. Las características de los participantes fueron similares al inicio del estudio pero no todos los autores explicitaron el tipo y frecuencia de los fármacos administrados durante el estudio ni tuvieron en cuenta estos factores en los análisis. Se adjunta tabla de valoración de la calidad en el anexo 2.

A continuación se presentan los resultados de los estudios primarios en apartados según el tipo de población.

## Solución heparinizada en catéteres venosos periféricos

Tabla 2. Características de los estudios primarios incluidos en la revisión

Autor y año	Diseño	Participantes / N	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Dosis de heparina	Calibre CVP
Niesen 2003 [23]	ECA	Embarazadas N=73	Embarazadas de 24-42 semanas con CVP sellada.	Dilatación cervical >4cm Pulso fetal anormal Hipersensibilidad a la heparina Tratamiento anticoagulante o con AAS Coagulopatía	10 UI/ml-1cc Lavado c/24 horas mínimo y cada vez que se administra medicación Unidosis preparadas en farmacia	16, 18 G
Myrianthefts 2004 [20]	ECA	Adultos N=300	Cirugía traumatológica (*)	No informa	100 UI/ml 3 ml/lavado	16, 18, 20 ,22 G
Lacasaña 2006 [22]	ECA	Adultos / Medicina Interna y Traumatología N=316	No especifica	Tratamiento anticoagulante excepto HBPM profiláctica Alteración de la coagulación	100 UI/ml 0,5 ml/ lavado	18, 20 G (otros 2,4%)
Wang 2012 [24]	ECNA	Adultos / Digestivo N=359	No informa	Sangrado gastrointestinal Pancreatitis severa Enfermedad hepática de Child Grado C	10 UI/ml	22 y 24 G
Bertolino 2012 [21]	ECA	Adultos / Medicina Interna N=107	Paciente que a priori necesitara 5 días o más terapia IV	Anticoagulación prescrita Coagulopatía Plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /l Reacciones adversas a la heparina Tratamiento citotóxico	100 UI/ml 3 ml/lavado Unidosis preparadas en farmacia	18, 20, 22 G
White 2011 [25]	ECA	Pediátricos N=62	No informa	No informa	10 UI/ml 2 ml/lavado Aproximadamente c/8 horas	20,22,24 G
Arnts 2011 [5]	ECA	Neonatos N=90	Edad gestacional ≥ 27 semanas	ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) Anticoagulación	10 UI/ml 0,7 ml/lavado Lavado c/8 horas y cada vez que se administra medicación	24 G
Verma 2012 [26] (**)	ECA	Neonatos N=120	Edad gestacional ≥ 32 semanas Estancia ≥ 5 días	Hemorragia intracraneal Coagulopatía Malformación congénita mayor Plaquetas < 150.000	10 UI/ml 1 ml/lavado Lavado c/12 horas y antes y después de administrar medicación	-

AAS: ácido acetil salicílico; CVP: catéter venoso periférico; ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado; G: gauge; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; IV: intravenoso  
 (\*) 100% pacientes con anticoagulación profiláctica.  
 (\*\*) Este estudio fue presentado en un congreso. Se ha incluido al encontrarse en la web información suficiente sobre el método y resultados, aunque, según nuestro conocimiento, aún no ha sido publicado en revista con revisión por pares.

## Adultos

La actualización de la revisión de Randolph et al. desde 1998 permitió recuperar 5 estudios nuevos realizados en adultos, 2 en pacientes ingresados en la unidad de medicina interna, uno en las unidades de medicina interna y traumatología, uno en postoperados de cirugía traumatológica no urgente y uno en embarazadas. Los resultados de estos estudios se muestran en las tablas 3 y 4.

En tres ensayos la concentración de heparina evaluada fue 100 UI/ml. Sin embargo, la dosis administrada por lavado fue diferente: 300 UI en 2 de ellos (20,21) y 50 UI en otro (22), todos con tamaños muestrales mayores de 100 participantes por grupo. El primero de ellos es el realizado por Myrianthefs et al. en una unidad de traumatología donde todos los pacientes recibían heparina de bajo peso molecular (HBPM) profiláctica (20). En este estudio se compararon 3 grupos: el uso de heparina frente a salino y a un tercer grupo de pacientes a los que no se les hacía nada, para evaluar complicaciones relacionadas con el CVP. Estas complicaciones se dieron en el 36% de los pacientes, con una incidencia global en el grupo de solución salina (46%) significativamente mayor que en los otros (30% heparina y 32% en control). La medida de resultado “oclusión junto con tromboflebitis” también resultó estadísticamente significativa mayor en el grupo salino ( $p < 0,05$ ). Los autores concluyeron que la solución heparinizada no aporta beneficios a los pacientes que reciben HBPM. Este ensayo además de estar limitado a una población muy concreta, adolece de algunas debilidades metodológicas importantes como la ausencia de criterios de inclusión y exclusión y de cegamiento del personal que realiza la intervención, así como de una definición de las medidas de resultado y la exposición de los mismos poco claras (20).

Bertolino et al. investigaron la incidencia de oclusión y de flebitis basándose en definiciones objetivas previamente establecidas (21). Los resultados obtenidos revelaron una mayor efectividad de la solución heparinizada (300 UI) en mantener la permeabilidad del CVP y reducir las flebitis frente a la solución salina. También el número de catéteres utilizado por paciente fue significativamente menor en el grupo de heparina (OR heparina vs. salino: 0,32; IC 95%: 0,18-0,57;  $p < 0,001$ ). Estos autores informaron que no se produjo ningún evento adverso relacionado con la heparina (ni trombocitopenia inducida por la heparina ni sangrado) (21). Este ensayo cumple la mayoría de los criterios de calidad excepto el cegamiento y la aleatorización que se hizo por unidades de hospitalización y no por paciente. Sin embargo, esta última puede no tener mucha repercusión en los resultados ya que las unidades tenían el mismo personal y características.

En un ensayo llevado a cabo en España, en el que la dosis administrada en cada lavado era 50 UI, no se observaron diferencias en la incidencia de oclusión del catéter entre grupos pero sí en la incidencia de flebitis ( $p = 0,023$ ) (22). En este trabajo se analizaron los resultados en función del tratamiento con HBPM preventiva sin encontrar diferencias entre los que estaban tratados y los que no, ni tampoco entre los pacientes de las 2 especialidades incluidas. La calidad metodológica de este estudio es alta, aunque no aporta datos sobre la duración del CVP (22).

En los otros dos ensayos la dosis de heparina evaluada fue 10 UI/ml. Uno de los trabajos se realizó en embarazadas (23). Este estudio tiene un buen diseño metodológico inicialmente aunque las variables de resultado se midieron solamente en 12 horas, y

no a las 24 y 48 como habían protocolizado. La permeabilidad del catéter en cada individuo fue similar en ambos grupos y los datos de flebitis se describen de forma individual sin destacar diferencias entre grupos (23). El otro estudio es un ensayo no aleatorizado en pacientes ingresados en la planta de digestivo cuyo objetivo era evaluar la proporción de CVP permeables durante al menos 96 horas y la incidencia de flebitis (24). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguna medida. Aunque se trata de un tamaño muestral adecuado, al ser un diseño no aleatorizado existe un riesgo de sesgo importante (24).

En resumen, la evidencia disponible no muestra superioridad de la solución heparinizada a una concentración de 10 UI/ml sobre la solución salina 0,9% en tiempo de permanencia del catéter, incidencia de oclusión y de flebitis. Para una concentración de 100 UI/ml se han obtenido resultados a favor de la heparina en dos ensayos de calidad aceptable en cuanto a incidencia de flebitis (21,22) y en uno de ellos además en cuanto a duración y oclusión del catéter (21). Ningún estudio demostró un aumento de efectos adversos. Los estudios incluidos en la revisión de 1998 que encontraron diferencias a favor de la heparina tienen limitaciones importantes (16,17). Por lo tanto, no hay una evidencia suficientemente robusta para poder concluir que la solución heparinizada a concentración de 100 UI/ml sea más eficaz en el mantenimiento del CVP y en disminuir el riesgo de flebitis, en comparación con solución salina.

Solución heparinizada en catéteres venosos periféricos

Tabla 3. Resultados de los estudios en adultos: oclusión y duración del catéter

Autor Año	Solución heparinizada	Solución salina	Otra intervención	Oclusión	GH	GS	Otra	Significación estadística	Duración catéter	GH	GS	Otra	Significación estadística
Niesen 2003 [23]	38 CVP en 38 pacientes 10 UI/ml 1 ml/lavado	35 CVP en 35 pacientes Salino 0,9% 1 ml/lavado	-	Permeabilidad del CVP por paciente en 12 horas	23,7%	31,4%	-	P= 0,459	-	-	-	-	-
Lacasaña 2006 [22]	190 CVP pacientes 100 UI/ml 0,5 ml/lavado	193 CVP 0,5 ml/lavado	-	N (%) por CVP	6 (3,15)	11 (5,69)	-	P=0,227	-	-	-	-	-
Myrianthefts 2004 [20]	100 pacientes 100 UI/ml 3 ml/lavado	100 pacientes Salino 0,9% 3 ml/lavado	100 pacientes control (no intervención)	N (%)	11 (11)	19 (19)	12	P>0,05	-	-	-	-	-
Wang 2012 [24]	178 CVP 10 UI/ml	181 CVP Salino 0,9%	-	Proporción CVP ocluidos	7,9%	7, %	-	P=0,163	Duración en días (media + DE)	3,7±1,2	3,6±1	-	P= 0,651
									Proporción de CVP mantenidos ≥ 96 horas.	55,1%	58,6%	-	P= 0,502
Bertolino 2012 [21]	285 CVP en 107 pacientes 100 UI/ml 3 ml/lavado	363 CVP en 107 pacientes Salino 0.9% 3 ml/lavado	-	N (%) por pacientes	23 (21,5)	47 (43,9)		OR heparina vs. salino: 0,35 (95% IC: 0,18-0,57) P=0,001	Horas de permanencia del catéter (por catéteres) Mediana (RIQ)	72 (62-92)	62 (51-74)	-	OR heparina vs. salino: 0,79 (95% IC: 0,70-0,89) P<0,001
				N (%) por CVP	34 (11,9)	65 (17,9)		OR heparina vs. salino: 0,58 (95% IC: 0,36-0,95) P=0,029					

GH: Grupo heparina; GS: Grupo salino; CVP: Catéter venoso periférico; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartílico.

## Solución heparinizada en catéteres venosos periféricos

**Tabla 4. Resultados de los estudios en adultos: flebitis**

Autor y año	Flebitis	GH	GS	Otra intervención	P
Myrianthefts 2004 [20]	Presencia de ≥1 síntomas de flebitis N	9	11	4	P>0,05
	Oclusión +tromboflebitis	20	30	16	P<0,05
Lacasaña 2006 [22]	Inflamación de la vena con calor, dolor y rubor que precisa retirada del CVP N (%)	27 (14,21)	45 (23,31)	-	P=0,023
Wang 2012 [24]	No define N (%)	14 (7,9)	7 (3,9)	-	P= 0,163
Bertolino 2012 [21]	Valorada con la escala Visual Infusion Phlebitis Score; Gallant & Schultz (2006) N (%)	Por pacientes 28 (26,2)	Por pacientes 56 (52,3)	-	OR heparina vs. salino: 0,32 (95% IC: 0,18-0,57); p<0,001
		Por CVP 36 (12,6)	Por CVP 88 (24,2)	-	OR heparina vs. salino : 0,45 (95% IC: 0,28-0,71); p=0,001

GH: Grupo heparina; GS: Grupo salino; CVP: Catéter venoso periférico; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.



## Niños

Un trabajo posterior a la revisión sistemática de Kumar et al. evaluó ambas soluciones de lavado en población pediátrica (Tabla 5). White et al. compararon la solución heparinizada a 10 UI/ml con salino con el objetivo de evaluar seguridad y midieron múltiples síntomas relacionados con el acceso venoso de forma individual (rubor, calor, dolor, fuga, etc.), pero no flebitis como tal. En lo que se refiere a oclusión informaron de 2 casos en el grupo de heparina y 1 en el de salino (25).

Tabla 5. Resultados de los estudios en niños

Autor Año	Solución heparinizada	Solución salina	Oclusión	GH	GS	Significación estadística
White 2011 [25]	N=32 CVP en 30 niños  10 UI/ml  2 ml/lavado	N=30 CVP en 30 niños  Salino 0,9%  3 ml/lavado	N (%)	2 casos (6,3%)	1 caso (3,3%)	No significativo

CVP: Catéter venoso periférico; GH: Grupo heparina; GS: Grupo salino.

En general, los estudios identificados que incluyen niños y que excluyen neonatos son escasos. La revisión encontrada incluía estudios en los que se mezclaban niños y neonatos y diferentes dosis de heparina. Ningún estudio encontró diferencias significativas entre la solución heparinizada y el salino 0,9% en el mantenimiento de la permeabilidad del CVP ni en la incidencia de flebitis.

## Neonatos

Los 2 ECA identificados en neonatos compararon una solución de heparina a una concentración de 10 UI/ml con salino 0,9%, obteniendo unos resultados divergentes (Tabla 6). Arnts et al. realizaron un estudio con 42 participantes en cada rama sin encontrar diferencias significativas en la duración del catéter (5), mientras que Verma et al., en una muestra algo mayor, observaron una diferencia estadísticamente significativa de 19 horas más en el grupo de heparina (26). Ambos estudios tienen un buen diseño en cuanto aleatorización, cegamiento y procedimiento, pero ambos son pobres en la descripción de datos sobre efectos adversos. El primero engloba flebitis, oclusión, extravasación y fuga en la medida de resultado “fallo del catéter”, y tampoco encontró diferencias entre grupos (5). Verma et al. mostraron datos de incidencia de flebitis sin dar datos de significación estadística e informa de que no hubo efectos adversos relacionados con la heparina (alteración de las plaquetas, perfil de la coagulación, hemorragia intracraneal ni alergia) (26). Ninguno de los estudios evaluaba flebitis con alguna herramienta específica, y en el caso de Verma et al. los CVP del estudio se utilizaban únicamente para la administración de antibióticos.

## Solución heparinizada en catéteres venosos periféricos

Tabla 6. Resultados de los estudios en neonatos

Autor Año	Solución heparinizada	Solución salina	Oclusión	GH	GS	Significación estadística	Duración catéter	GH	GS	Significación estadística
Arnts 2011 [5]	42 CVP en 42 niños 10 UI/ml 0,7 ml/lavado	46 CVP en 46 niños Salino 0,9% 0,7 ml/lavado	Nº (%)	16 (39)	14 (30)	P no informada	Horas (mediana)	56	61	No realizan prueba de diferencia de medias Análisis Kaplan-Meier de la permeabilidad del CVP, p= 0,265
Verma 2012 [26]	60 niños 10 UI/ml 1 ml/lavado	60 niños Salino 0,9% 1 ml/lavado	%	77,3%	71,7%	P no informada	Horas de cateterización (media ± DE)	77,99 ± 19,56	58,73±12,09	Diferencia de medias: 19,26 (95% IC: 13-25,53) a favor de la heparina

CVP: Catéter venoso periférico; DE: Desviación estándar; GH: Grupo heparina; GS: Grupo salino.

Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo en población en edad neonatal son divergentes en la duración de la permeabilidad del catéter. Esta disparidad se observó en la revisión sistemática de Shah et al. (15) y persiste con nuestra actualización. En cuanto a los resultados de oclusión, flebitis y complicaciones relacionadas con la heparina, no se encontraron diferencias significativas. En resumen, no se puede concluir que la solución heparinizada sea más beneficiosa que la solución salina.

### 3.2. Coste e impacto presupuestario

La revisión de la literatura no permitió identificar evaluaciones económicas completas en las que se compararan los costes y beneficios de Fibrilín® o preparado de solución heparinizada con su alternativa solución salina.

El coste de un vial de Fibrilín® de 3 ml es 0,75 €. La siguiente tabla muestra una estimación bruta del impacto presupuestario que tendría para el CHUIMI la sustitución de Fibrilín® para el mantenimiento de CVP por solución salina sin preparar o solución salina preparada. A partir de los datos de número de unidades consumidas en el año 2013 en el CHUIMI (277.973) se ha estimado el coste anual hipotético si todas estas unidades fueran sustituidas por solución salina sin preparar o preparada. La solución salina no preparada elegida para la comparación es la monodosis de 10 ml por ser la de menor cantidad y más higiénica. Al coste del producto en el caso de Fibrilín® y de solución salina no preparada se debe añadir el coste de jeringa y aguja necesarios para su administración. La solución salina preparada elegida para la comparación es la más utilizada en los hospitales en España (BD PosiFlush®). Los resultados muestran que Fibrilín® es el producto más costoso mientras que el menos costoso es la solución salina en monodosis de 10 ml. Por lo tanto, en principio sustituir Fibrilín® por solución salina total o parcialmente supondría un ahorro para el hospital.

Estos análisis y resultados tienen una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, solo se ha estimado el coste directo en soluciones y material sanitario para su administración. No se tiene en cuenta el coste del tiempo dedicado por el personal de enfermería para preparar y/o administrar los productos ni el ahorro potencial por el menor número de recambios y tratamiento de complicaciones. Otras limitaciones son: las unidades consumidas según las estadísticas del hospital pueden haber sido utilizadas con otros fines como mantenimiento de vías centrales o arteriales; se ha supuesto que se consumiría el mismo número de unidades con un producto que con otro pero este supuesto puede no cumplirse; en determinadas circunstancias puede ser más conveniente el uso de Fibrilín® que el uso de otros productos para el mantenimiento de catéteres; para la estimación de costes podrían utilizarse presentaciones de mayor volumen de solución salina lo cual haría que el coste fuera aún menor aunque la extracción de dosis podría ser menos segura.

Tabla 7. Análisis de impacto presupuestario

Alternativa	Coste por unidad	Nº unidades	Coste total anual del producto	Coste en jeringas y agujas	Coste total anual incluido material	Impacto
Fibrilín® 60 UI/3 ml (a)	0,750 €	277.973	208.841 €	38.916 €	247.757 €	-
Solución salina, monodosis de 10 ml (b)	0,144 €	277.973	40.028 €	38.916 €	78.944 €	-168.813 €
Jeringa precargada (BD PosiFlush®), 3 ml (c)	0,300 €	277.973	83.392 €	-	83.392 €	-164.365 €
a) Datos facilitados por el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI), año 2013. b) Precio de solución salina facilitado por el Servicio de Farmacia del CHUIMI. El coste de una jeringa y una aguja se estima en 0,14 €.						
c) Precio facilitado por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias.						

A requerimiento de este servicio 2 empresas aportaron sendos documentos en los que se presentan modelos de análisis de impacto presupuestario desarrollados en Excel. Estos modelos estarían a disposición de las gerencias hospitalarias para la estimación del impacto en cada hospital.

ROVI S.A. aporta un documento sobre el “Análisis de impacto económico del mantenimiento de catéteres venosos periféricos de uso intermitente” en el que se describe un modelo desarrollado en Excel por WEBER Economía y Salud S.L. El Excel, el cual está preparado para ser utilizado como instrumento de presentación del producto Fibrilín® ante las gerencias de los hospitales, no ha estado a disposición de esta unidad de evaluación de tecnologías sanitarias para su revisión. El documento no aporta información suficiente que permita valorar la calidad metodológica del modelo en su justa medida. Según el documento, el modelo permite estimar “el impacto económico anual de la utilización de solución heparinizada o solución salina a partir de un caso base que recoge los valores más probables de las variables utilizadas”. Estos valores pueden ser modificados incluyendo datos específicos de cada hospital según número de camas, porcentaje de camas con CVP y CVP de uso intermitente, estancia hospitalaria media, porcentaje de utilización de cada una de las soluciones (solución salina y solución heparinizada) o frecuencia habitual del cuidado del catéter. El Excel permite también variar el porcentaje de casos de flebitis, obstrucción e infección para ambas soluciones. El análisis incluye costes de implantación del catéter (limpieza de la piel, material para la perfusión, personal de enfermería), flebitis (recambio, tratamiento, personal de enfermería), obstrucción (recambio, personal de enfermería) e infección (recambio, cultivos, tratamiento, personal de enfermería). Algunos de los parámetros necesarios para los cálculos se toman de la literatura (el Excel incluye bibliografía). El documento presenta resultados numéricos para el caso de un hospital con determinadas características que no tienen por qué corresponderse con las características del CHUIMI por lo que sus resultados no son mostrados en este informe.

Becton Dickinson S.A. (BD) aporta un modelo en Excel que permite comparar jeringas preparadas manualmente con solución salina frente a jeringas precargadas BD PosiFlush® (no se compara con Fibrilín®) y estimar el coste a partir de datos específicos hospitalarios como número de catéteres por año y media de lavados por catéter. El Excel está preparado para ser utilizado como instrumento de presentación

del producto ante las gerencias de los hospitales por lo que no viene acompañado de un documento explicativo que permita valorar la calidad metodológica del análisis en su justa medida. El análisis incluye costes de materiales (agujas, jeringas, solución salina, guantes, desinfectantes, etiquetas), mano de obra (tiempo de preparación de una jeringa de suero por una enfermera) y coste de infecciones nosocomiales. Los precios incluyen IVA. Algunos de los parámetros necesarios para los cálculos se toman de la literatura (el Excel incluye bibliografía). Según este modelo el coste total incluyendo los conceptos mencionados siempre es mayor en las jeringas cargadas manualmente que en las jeringas precargadas, suponiendo por tanto un ahorro para el hospital el uso de jeringas precargadas.

Ninguno de los anteriores análisis son evaluaciones económicas completas donde se comparen los costes y los beneficios de las alternativas para el mantenimiento de CVP. Por lo tanto, no es posible concluir sobre el coste-efectividad de la solución heparinizada frente a la solución salina para el mantenimiento de CVP de uso intermitente.

## 4. OTRAS CONSIDERACIONES

### 4.1. Guías de práctica clínica

Se han recuperado cuatro guías de recomendaciones sobre el cuidado del acceso vascular para reducir complicaciones asociadas. La guía de 2011 del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) no hace recomendaciones específicas para CVP, sino que de forma general recomienda no usar anticoagulantes rutinariamente para el lavado de vías vasculares para reducir el riesgo de infección relacionada con el catéter (27). La *Infusion Nurses Society* (EE.UU.), en su guía de 2011, aconseja el suero salino para CVP cortos en adultos y niños mientras que no hace recomendación para neonatos por falta de evidencia (28). En el informe técnico sobre el manejo de los accesos vasculares publicado en 2008 por el Instituto Joanna Briggs (IJB), se recomienda el lavado habitual con salino, excepto para la extracción de muestras de sangre que debe hacerse con heparina diluida (no especifica dosis) (29). Por último, la RNAO (*Registered Nurses' Association of Ontario*) en su actualización de 2008 distingue el tipo de catéter en sus recomendaciones: recomienda lavar y sellar con 3 ml de salino para CVP cortos; para los CVP largos (no centrales) sin cierre con válvula el lavado debería ser con solución salina y el sellado con solución heparinizada a 10-100 UI/ml; en caso de que el cierre sea con válvula recomiendan lavado y sellado con salino (30). En resumen, las guías identificadas recomiendan el lavado del CVP corto con solución salina en general, salvo el informe del IJB que hace una excepción para las vías utilizadas para la extracción de muestras de sangre.

### 4.2. Resultados no incluidos en nuestra revisión

Varios estudios incluidos en las revisiones sistemáticas evaluadas en esta revisión analizaban la efectividad de la heparina añadida a la infusión continua y de la solución heparinizada para el lavado de vías arteriales. Aunque esto no era objeto de nuestra revisión incluimos este apartado a modo informativo.

Los meta-análisis realizados por Randolph et al. para adultos no mostraron diferencias significativas de la infusión continua con heparina frente a la solución sin heparinizar en la duración de la permeabilidad del CVP, oclusión y fallo de infusión; en cuanto a flebitis dos estudios de cinco observaron una incidencia significativamente menor en el grupo de heparina (8). Kumar et al. en un meta-análisis con tres estudios donde se incluían niños y neonatos observaron un incremento significativo de la permeabilidad del CVP en el grupo de solución con heparina (diferencia de medias 26,51 horas, IC 95%: 2,37-50,65;  $p < 0,001$ ), sin diferencias en otras variables ni aumento de efectos adversos relacionados con la heparina (14). Shah et al. no realizaron meta-análisis de forma separada para la administración intermitente y para la administración continua por lo que no se informa en este apartado (15).

Randolph et al. incluyeron en un meta-análisis dos estudios sobre lavado de vías arteriales con el resultado a favor de la solución heparinizada en la prolongación de la permeabilidad del catéter y en la disminución del riesgo de la formación de coágulo. A partir de los resultados los autores de la revisión no pudieron establecer la dosis de heparina adecuada debido a la variabilidad de dosis empleadas en los estudios (8).

### 4.3. Respuesta a alegaciones presentadas por la industria

En respuesta a las alegaciones presentadas por ROVI a una primera versión del informe, se presentan a continuación algunas aclaraciones:

- Sería recomendable la realización de estudios que evaluaran solución heparinizada con la concentración de Fibrilín® o el propio Fibrilín®, teniendo en cuenta los diversos factores que afectan a la efectividad como son la técnica empleada o el procedimiento, lavado y sellado, ya que son procedimientos distintos. Lamentablemente los estudios identificados no distinguen entre lavado y sellado y no dan detalles sobre las técnicas. No obstante, el problema de investigación abordado en este informe, esto es, qué solución emplear, salina o heparinizada; responde a una pregunta de investigación no desacertada puesto que hemos identificado numerosos ensayos y revisiones sistemáticas en los que se comparaba solución heparinizada con solución salina.
- Dado que no era objeto de nuestra revisión, desconocemos si en circunstancias distintas del uso habitual de CVP en la práctica clínica hospitalaria más habitual (la administración de determinadas medicaciones, extracción de sangre en determinados casos o en el ámbito de estudios científicos o en otros tipos de accesos vasculares,) la solución heparinizada es más conveniente. Aunque nuestra revisión no permite afirmarlo, en principio, el riesgo de error en la dosis de heparina se vería disminuido con el uso de viales monodosis de solución heparinizada ya preparados en comparación con soluciones heparinizadas manualmente.
- Laboratorios Farmacéuticos ROVI sugirió la inclusión del estudio de De la Torre et al. (31). Este estudio se realizó en el marco de un ensayo clínico con quimioterapia en el que, además, las medidas de resultado se evaluaban en el periodo de las primeras 24 horas de colocación del catéter, circunstancia que no se ajusta a la práctica clínica habitual objeto de nuestra revisión. Puesto que el objetivo de nuestro informe era la efectividad de solución heparinizada para el mantenimiento adecuado de los CVP con el fin de informar la toma de decisiones en el marco de la actividad habitual de un hospital, este estudio fue excluido.

## 5. CONCLUSIONES

- Los estudios que evalúan la solución heparinizada frente a salino utilizan un rango de dosis muy amplio, y ninguno de ellos evaluaba Fibrilín® o su dosis equivalente (60 UI). Los estudios evalúan la irrigación del CVP sin hacer distinción entre lavado y sellado, los distintos dispositivos de cierre, la técnica utilizada o los intervalos de tiempo establecidos; además son heterogéneos con respecto a la calidad metodológica, el tipo de paciente incluido y las definiciones de las medidas de resultado evaluadas, reduciendo la validez interna y externa de los estudios e impidiendo formular conclusiones consistentes.
- En adultos la evidencia disponible no muestra superioridad de la solución heparinizada a una concentración de 10 UI/ml sobre la solución salina 0,9% en el tiempo de permanencia del CVP o la incidencia de oclusión y de flebitis. Tampoco hay una evidencia suficientemente robusta para poder concluir que la solución heparinizada a concentración de 100 UI/ml sea más eficaz en el mantenimiento del CVP y en disminuir el riesgo de flebitis, en comparación con solución salina.
- Los estudios identificados que incluyen niños son escasos. Ninguno muestra diferencias significativas entre la solución heparinizada y el salino 0,9% en el mantenimiento del CVP permeable ni en la incidencia de flebitis.
- Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo en edad neonatal son divergentes en la permeabilidad del catéter mientras que no se encuentran diferencias significativas para la oclusión y flebitis. Por lo tanto, no se puede concluir que la solución heparinizada sea más beneficiosa que la solución salina.
- Los efectos adversos relacionados con la heparina evaluados son diferentes en los estudios y en ningún caso se observaron diferencias entre grupos ni se informó de eventos graves.
- Las guías clínicas identificadas recomiendan el mantenimiento del CVP corto con solución salina en general, salvo el informe del IJB que hace una excepción para las vías utilizadas para la extracción de muestras de sangre.
- Los resultados del análisis económico bruto realizado por este servicio, a partir de los datos de número de unidades consumidas en el año 2013 en el CHUIMI, muestran que, sin tener en cuenta todos los costes y ahorros potenciales, Fibrilín® es el producto más costoso, seguido de las jeringas precargadas de solución salina y en último lugar el solución salina en monodosis de 10 ml. En principio, sustituir Fibrilín® por solución salina, total o parcialmente, supondría un ahorro para el hospital.
- No se ha identificado ninguna evaluación económica por lo que no es posible concluir sobre el coste-efectividad de la solución heparinizada frente a la solución salina para el mantenimiento de CVP de forma intermitente.



## 6. RECOMENDACIONES

Dado que no existe información científicamente válida que demuestre la mayor eficacia de Fibrilín® frente a solución salina para el mantenimiento del CVP, ni se dispone de evaluaciones económicas que confirmen el coste-efectividad de Fibrilín® frente a solución salina, y siendo los costes directos materiales de Fibrilín® superiores a solución salina,

- No se recomienda de forma generalizada el uso de Fibrilín® para el mantenimiento de CVP.
- En el caso de que fuera necesario utilizar solución heparinizada, el uso de Fibrilín® podría contribuir a una mayor seguridad que la solución heparinizada manualmente.
- Se recomienda el establecimiento de un protocolo único para el mantenimiento de los CVP para todos los hospitales de Canarias diseñado en cooperación entre los Servicios de Farmacia y Enfermería de los hospitales públicos.
- Sería pertinente evaluar la efectividad de la solución heparinizada al nivel de concentración propio de Fibrilín®.
- Se recomienda especialmente la realización de más ensayos en niños y neonatos con el fin de evaluar qué solución y qué dosis son las más ajustadas y así evitar daños.
- Se recomienda la evaluación de solución heparinizada en comparación con solución salina mediante un ensayo clínico de buena calidad metodológica teniendo en cuenta técnicas, frecuencia de lavado, dosis, distinguiendo lavado de sellado y distinguiendo lavado intermitente de la adición de heparina a las infusiones, ya que todos estos factores podrían condicionar los resultados.
- Se recomienda la revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad de Fibrilín® en otras circunstancias no revisadas aquí (catéteres centrales, monitorización arterial, extracciones de sangre, etc.) con el fin de poder establecer recomendaciones al respecto.

## 7. REFERENCIAS

1. Tagalakis V, Kahn SR, Libman M, Blostein M. The epidemiology of peripheral vein infusion thrombophlebitis: a critical review. *Am J Med.* 2002 Aug 1; 113(2):146-51.
2. Mendarte L, Aguas M, Pons M, Torres MD. Utilización de heparina sódica versus suero fisiológico en la permeabilización de las vías periféricas. *Farm Hosp.* 1997; 21(4):222-6.
3. Idvall E, Gunningberg L. Evidence for elective replacement of peripheral intravenous catheter to prevent thrombophlebitis: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2006 Sep; 55(6):715-22.
4. Cook L, Bellini S, Cusson RM. Heparinized saline vs normal saline for maintenance of intravenous access in neonates: an evidence-based practice change. *Ad Neonatal Care.* 2011 Jun; 11(3):208-15.
5. Arnts IJJ, Heijnen JA, Wilbers HTM, van der Wilt G-J, Groenewoud JMM, Liem KD. Effectiveness of heparin solution versus normal saline in maintaining patency of intravenous locks in neonates: a double blind randomized controlled study. *J Adv Nurs.* 2011 Dec; 67(12):2677-85.
6. 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(6):324-30.
7. Peterson FY, Kirchhoff KT. Analysis of the research about heparinized versus non heparinized intravascular lines. *Heart Lung.* 1991 Nov; 20(6):631-40.
8. 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 Mar 28; 316(7136):969-75.
9. Cabrero J, Orts MI, López-Coig ML, Velasco ML, Richart M. Variabilidad en la práctica clínica del mantenimiento de la permeabilidad de los catéteres venosos periféricos. *Gaceta Sanitaria.* 2005 Aug; 9(4):287-93.
10. Fernandez RS, Care MNC, Griffiths RD, Murie P. Peripheral Venous Catheters. *J Infus Nurs.* 2003; 26 (6)388-92.
11. Otoy M. Heparin Safety in the Neonatal Intensive Care Unit: Are We Learning From Mistakes of Others? *Newborn Infant Nurs Rev.* 2009 Mar; 9(1):53-61.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Instrumentos para la valoración de la calidad de los estudios. 2006; (April). <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
13. Garay Rubio T, Urruela Oliván M, Hernando Uzkudun A, Asensio Bermejo B, Cossío Díaz C. Efectividad en la utilización de suero salino frente a suero salino heparinizado para el lavado de catéteres periféricos obturados. *Enferm Clínica.* 2001 Ene; 11(6):283-8.

14. Kumar M, Vandermeer B, Bassler D, Mansoor N. Low-dose heparin use and the patency of peripheral IV catheters in children: a systematic review. *Pediatrics*. 2013 Mar; 131(3):e864-72.
15. Shah PS, Ng E, Sinha AK. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. Oct 19; (4); CD002774.
16. Hamilton RA, Plis JM, Clay C, Sylvan L. Heparin sodium versus 0.9% sodium chloride injection for maintaining patency of indwelling intermittent infusion devices. *Clin Pharm*. 1988 Jun; 7(6):439-43.
17. Meyer BA, Little CJ, Thorp JA, Cohen GR, Yeast JD. Heparin versus normal saline as a peripheral line flush in maintenance of intermittent intravenous lines in obstetric patients. *Obstet Gynecol*. 1995 Mar; 85(3):433-6.
18. Mok E, Kwong TKY, Chan MF. A randomized controlled trial for maintaining peripheral intravenous lock in children. *Intl J Nurs Pract*. 2007 Feb; 13(1):33-45.
19. Golberg M, Sankaran R, Givelichan L SK. Maintaining patency of peripheral intermittent infusion devices with heparinized saline and saline. *Neonatal Intensive Care*. 1999; 12:18-22.
20. Myrianthefs P, Sifaki M, Samara I, Baltopoulos G. The epidemiology of peripheral vein complications: evaluation of the efficiency of differing methods for the maintenance of catheter patency and thrombophlebitis prevention. *J Eval Clin Practice*. 2005 Feb; 11(1):85-9.
21. Bertolino G, Pitassi A, Tinelli C, Staniscia A, Guglielmana B, Scudeller L, et al. Intermittent flushing with heparin versus saline for maintenance of peripheral intravenous catheters in a medical department: a pragmatic cluster-randomized controlled study. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2012 Dec; 9(4):221-6.
22. Lacasaña Bellmunt P, García Ortega MJ, García Ruíz C, Palomino Gutiérrez B, Toro Padilla Reyes VSA et al. Permeabilización de catéteres venosos periféricos de uso intermitente: con y sin heparina. *Metas de Enferm*. 2006;9(7):10-6.
23. Niesen KM. The Effects of Heparin Versus Normal Saline for Maintenance of Peripheral Intravenous Locks in Pregnant Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003 Jul 1; 32(4):503-8.
24. Wang R, Luo O, He L, Li J-X, Zhang M-G. Preservative-free 0.9% sodium chloride for flushing and locking peripheral intravenous access device: a prospective controlled trial. *J Evid Based Med*. 2012 Nov; 5(4):205-8.
25. White ML, Crawley J, Rennie EA, Lewandowski LA. Examining the effectiveness of 2 solutions used to flush capped pediatric peripheral intravenous catheters. *J Infus Nurs*. 2011; 34(4):260-70.
26. Verma K, Upadhyay A, Ameta G, Chawla D, Lal P, Kumar J. Heparin for Prolonging Peripheral Intravenous Catheter Use in Neonates: A Randomised Controlled Trial. Póster presentado en: *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*. Boston; abril-mayo 2012. [Acceso 06 de marzo de 2014] Disponible en: [http://www.abstracts2view.com/pasall/view.php?nu=PAS12L1\\_1225](http://www.abstracts2view.com/pasall/view.php?nu=PAS12L1_1225)
27. O'Grady N, Alexander M, Burns L, Dellinger P, Garland J, Heard SO, Lipsett A, Masur H, Mermel LA, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections .Oklahoma Foundation for Medical Quality. 2011.

28. Infusion Nurses Society. Infusion nursing standards of practice. J Infus Nurs. [Internet] 2011 January-February. [Acceso 06 de marzo de 2014]; 34(1S): S1-110 Disponible en: [http://www.vardhandboken.se/Dokument/INS\\_2011.pdf](http://www.vardhandboken.se/Dokument/INS_2011.pdf)
29. Connell AO, Thomas P. Management of Peripheral Intravascular Devices. JBI Technical Report. 2008; 4(5).
30. Nursing Best Practice Guideline. Care and Maintenance to Reduce Vascular Access Complications. Registered Nurses' Association of Ontario. April 2005 (Revised 2008 Supplement Enclosed).
31. De la Torre Montero JC, Montealegre Sanz M. Heparinización versus salinización en catéteres periféricos cortos para extracciones de sangre en ensayos clínicos. Metas de Enferm. 2012; 15(7):15-18.

## **REVISORES EXTERNOS**

Los siguientes expertos han colaborado revisando una versión preliminar de este informe:

- M<sup>a</sup> Carmen Carrero Caballero. Presidenta de la Sociedad de Equipos de Terapia Intravenosa.
- Eduardo López Briz. Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
- Gloria Julia Nazco Casariego. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias.

Los expertos consultados han actuado como revisores externos independientes de una versión preliminar de este informe. Las opiniones de los expertos consultados han sido tenidas en cuenta al formular las recomendaciones pero no necesariamente participan de las mismas.

## **LABORATORIOS CONSULTADOS**

- Amaya Castresana, ROVI S.A.
- Juan Ramón Mesonero, Becton Dickinson S.A.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece la colaboración de los revisores externos y representantes de los laboratorios mencionados anteriormente, y a las siguientes personas:

- Alicia Díez del Pino. Jefa del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.

**Anexo 1. Estrategia de búsqueda en MEDLINE (OVID)**

1	*Heparin/	25669
2	Heparin/ad [Administration & Dosage]	8597
3	Heparin/ae [Adverse Effects]	5966
4	*Heparin/tu [Therapeutic Use]	5543
5	heparin solution.tw.	165
6	heparin flush solution.tw.	6
7	heparin sodium flushing solution.tw.	0
8	heparinised saline.tw.	19
9	heparin.tw.	65675
10	Or/ 1-9	71688
11	saline solution.tw.	11917
12	normal saline.tw.	14456
13	saline.tw.	138018
14	physiological saline.tw.	4346
15	physiological saline solution.tw.	771
16	Or/ 11-15	138018
17	10 and 16	1623
18	*Infusions, Intravenous/	2367
19	*Catheterization, Peripheral/ae [Adverse Effects]	1264
20	*Catheterization, Peripheral/	4161
21	peripheral venous.tw.	3418
22	Peripherals.tw.	167
23	peripheral vascular device.tw.	1
24	*Catheterization, Peripheral/	4161
25	peripheral intravascular device.tw.	0
26	intravenous access.tw.	730
27	vascular access.tw.	6066
28	Or/ 18-27	16032
29	17 and 28	82
30	limit 29 to (english or spanish)	80
31	remove duplicates from 30	78

Solución heparinizada en catéteres venosos periféricos

Anexo 2. Calidad metodológica de los estudios primarios incluidos

		Niesen	Myrianthefs	Lacasaña	Wang	Bertolino	Withe	Arnts	Verna
1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	B	A	A	A	A	A	A	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A	A	A	C	A	A	A	A
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A	NI	B	C	C	NI	B	C
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	A	B	A	C	C	C	B	B
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	A	A	A	A	A	A	A	A
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	NI	NI	NI	NI	A	A	C	A
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A	A	A	B	A	NI	B	D
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A	NI	A	NI	B	A	A	C
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	NI	NI	C	NI	A	A	A	A
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	-	-	-	-	-	-	-	-
	Valoración global del riesgo de sesgos (-, +, ++)	-	-	++	-	+	-	+	+