

**TROMBOSIS ASOCIADA A CATETER VENOSO CENTRAL EN PEDIATRÍA DE  
LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL JULIO 2013 A JULIO 2015**

**MAIRA ALEJANDRA UREÑA GUERRERO**

**DIANA MILENA VARGAS LARA**

**Residentes de Pediatría**

**DRA SANDRA PATRICIA GARCES STERLING**

**Asesor temático**

**DRA LINA MORON**

**Asesor epidemiológico**

**COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES**

**Bogotá, octubre del 2015**

## **Antecedentes**

La trombosis relacionada al uso del catéter es un problema que cobra cada vez mayor importancia. Se han descrito factores de riesgo para su presentación en la población pediátrica pero aún no se han realizado estudios en nuestro medio.

## **Objetivo**

Determinar los factores de riesgo y la prevalencia de la trombosis asociada a catéter venoso central en los pacientes pediátricos de la Fundación Cardioinfantil hospitalizados durante el periodo comprendido entre Julio 2013 a Julio 2015

## **Metodología**

Se realizó un estudio de corte transversal de asociación. Se incluyeron pacientes clasificados en 4 grupos: trombosis y catéter, trombosis sin catéter, catéter sin trombosis y sin trombosis ni catéter. Se estimaron OR como medidas de asociación utilizando el estadístico mantel haenszel.

## **Resultados**

En total se incluyeron 221 pacientes. La prevalencia de la trombosis y uso del catéter fue del 22%. La edad inferior a los 36 meses (OR 2,27 IC95% 1,16-4,44,  $p < 0.001$ ), profilaxis antitrombótica (OR 34,4 IC95% 4,18-282,92,  $p < 0.01$ ), hospitalización en la UCI (OR 3,82, IC95% 1,69-8,65,  $p < 0.001$ ) y el tiempo de hospitalización (OR 16,83 IC95% 7,8-36,27,  $p < 0.001$ ) están asociadas con un mayor riesgo de presentación de la trombosis.

## **Conclusión**

La edad, hospitalización en UCI, uso de profilaxis antitrombótica y el tiempo de hospitalización son factores de riesgo que están relacionados con la presentación de la trombosis en pacientes con catéter

**Palabras clave (MeSH): Trombosis, catéter, catéter venoso central, niños**

## **Background**

Thrombosis related to catheter use is a problem that is becoming increasingly important. The risk factors for presentation in the pediatric population has been described but no studies have been conducted in our country.

## **Objective**

To determine the risk factors and prevalence of thrombosis associated with central venous catheters in pediatric patients hospitalized Cardioinfantil Foundation for the period from July 2013 to July 2015

## **Methodology**

An association cross-sectional study was conducted. Thrombosis and catheter thrombosis without catheter without catheter thrombosis without thrombosis and catheter: patients classified into 4 groups were included. OR they were estimated as measures of association using the statistical mantel-haenszel.

## **Results**

In total 221 patients were included. The prevalence of thrombosis and catheter use was 22%. Age less than 36 months (OR 2.27 95% CI 1.16 to 4.44,  $p < 0.001$ ) antithrombotic prophylaxis (OR 34.4 95% CI 4.18 to 282.92,  $P < 0.01$ ), hospitalization ICU (OR 3.82, 95% CI 1.69 to 8.65,  $p < 0.001$ ) and hospitalization time (95% CI 7.8 to 36.27 OR 16.83,  $p < 0.001$ ) are associated with presenting a higher risk of thrombosis.

## **Conclusion**

Age, ICU hospitalization, use of antithrombotic prophylaxis and hospitalization time are risk factors that are related to the presentation of thrombosis in patients with catheter

**Keywords (MeSH): Thrombosis, catheter, central venous catheter, children**

## Contenido

1. INTRODUCCION.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. MARCO TEÓRICO.....	13
4.1 FISIOPATOLOGIA DE LA FORMACION DEL TROMBO.....	13
4.2 FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN .....	15
4.2.1 TEORÍA CELULAR DE LA COAGULACION (16, 18, 19) .....	15
4.3 FISIOPATOLOGIA DE LOS ESTADOS PROTROMBOTICOS.....	20
4.3.1 FACTORES HEREDITARIOS.....	20
4.3.2 FACTORES ADQUIRIDOS .....	22
4.4 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TROMBOSIS .....	23
4.5 ENFOQUE DIAGNOSTICO Y MANEJO .....	23
5. OBJETIVOS.....	25
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	25
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
6. METODOLOGIA .....	26
6.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.....	26
6.2 POBLACION DE REFERENCIA Y MUESTRA.....	26
6.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	27
6.4 VARIABLES.....	27
6.5 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCION DE LA INFORMACION .....	30
6.6 INSTRUMENTOS A UTILIZAR .....	31
6.7 METODOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS.....	32
7. PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	33
7.1 PROGRAMAS A UTILIZAR PARA EL ANALISIS DE DATOS.....	33
8. PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS Y ANIMALES .....	34
7. RESULTADOS.....	35

8.1 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA MUESTRA .....	35
8.2 ANALISIS BIVARIADO .....	38
Sexo .....	38
Edad .....	38
Peso .....	39
Talla.....	40
Índice de masa corporal.....	40
Días totales de hospitalización.....	40
Días de hospitalización al momento del evento trombótico .....	41
Duración del catéter.....	41
Duración del catéter al momento del evento trombótico.....	41
UCI.....	42
Tipo de acceso .....	44
Causa de la hospitalización .....	45
Tipo de trombo.....	46
Localización del trombo.....	47
Localización del catéter .....	47
Comorbilidades.....	48
Profilaxis antitrombótica .....	49
Nutrición parenteral.....	49
8.4 FACTORES DE RIESGO.....	50
8. DISCUSION.....	52
9.1 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA .....	52
9.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	53
9.3 LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN .....	54
9. CONCLUSIONES.....	55
10. RECOMENDACIONES.....	56
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	57

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la muestra .....	35
Tabla 2. Correlaciones de la duración del catéter al momento del evento trombótico .....	42
Tabla 3. Características de los pacientes en UCI .....	43
Tabla 4. Evaluación de factores de riesgo .....	50

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cascada de la coagulación.....	15
Figura 2. Etapa de iniciación .....	17
Figura 3. Etapa de amplificación .....	18
Figura 4. Etapa de propagación.....	19
Figura 5. Distribucion de la muestra de acuerdo a la presentación de trombosis y sexo. .	37
Figura 6. Distribución de la edad en los grupos .....	39
Figura 7. Distribución de la muestra de acuerdo al tipo de acceso. ....	44
Figura 8. Causa de la hospitalización de acuerdo al grupo de estudio .....	46
Figura 9. Localización del trombo.....	47
Figura 10. Comorbilidades.....	48

## 1. INTRODUCCION

Los eventos trombóticos tanto venosos como arteriales son de infrecuente presentación en la población pediátrica general comparado con los adultos(1), condición clínica que se convierte en un reto para el pediatra una vez ocurre como causa principal o como complicación de una enfermedad, debe establecer la conducta médica apropiada con un adecuado enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo.

Se ha descrito en la literatura internacional un incremento en los casos de tromboembolismo en los niños hospitalizados, sin embargo es un problema que aún no ha sido caracterizado en nuestro medio, este estudio, se convierte en un punto de referencia sobre el estudio de este problema en nuestro país.

En este trabajo se presentan los resultados del trabajo de investigación dirigido a la caracterización de la prevalencia y los factores de riesgo relacionados con la presentación de los eventos trombóticos en población pediátrica en la cual se utiliza cateter.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años se ha visto incremento en el número de casos de tromboembolismo venoso en hospitales pediátricos de alta complejidad, según muchos estudios puede llegar a ser 3 a 10 veces más frecuente comparado con dos décadas atrás (2-4) y está relacionado con la mayor sobrevivencia de pacientes con enfermedades crónicas, amplio uso de catéteres venosos centrales en pacientes críticos e implementación de mejor tecnología en el diagnóstico imageneológico. Se considera que hasta el 90% de los casos de trombosis en pediatría están relacionados a un factor de riesgo o enfermedades subyacentes(5). En los Estados Unidos la tasa de incidencia anual aumentó de 34 a 58 casos por 10.000 admisiones hospitalarias de menores de 18 años durante los años 2001 a 2007, el 63% de los casos fueron pacientes con enfermedades crónicas complejas principalmente las asociadas con cardiopatías y malignidad, se estimó que el 12% de los casos eran recurrentes, siendo los adolescentes y los pacientes con condiciones de malignidad los de mayor susceptibilidad para desarrollar más de un evento trombótico en su vida(6).

Hay escasa información sobre la epidemiología actual de los eventos trombóticos en pediatría, datos canadienses revelan que la incidencia anual de tromboembolismo venoso en niños y adolescentes es muy pequeña, aproximadamente 0,07- 0,14 casos por 10.000 en la población pediátrica general(7), aumenta a 5,3 casos por 10.000 niños que son admitidos a hospitalización y 24 casos por cada 10.000 recién nacidos que ingresan a unidad de cuidado neonatal, los grupos etarios con mayor frecuencia de presentación son los neonatos y los adolescentes(8, 9). A diferencia de los adultos, los casos de trombosis y tromboembolismo en la infancia de tipo idiopático son la menor proporción, 2-8%; de este pequeño grupo los adolescentes son quienes los

presentan con mayor frecuencia. Aun no se ha determinado exactamente la tasa de recurrencia en niños, sin embargo se estima que el 3% de los neonatos y el 21% de los niños en quienes se diagnosticó un evento trombótico de tipo idiopático hacen recurrencias(10). A largo plazo hasta el 50% de los pacientes no resuelven el trombo y en la tercera parte de los casos desarrollan un síndrome posttrombótico que se caracteriza por dolor, edema y cambios en el color de la piel de la zona afectada. La tasa de mortalidad es elevada debido a que son pacientes con múltiples comorbilidades, oscila entre el 9-17% y la mortalidad relacionada directamente con el evento trombótico es del 2%(11).

## **2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo y la prevalencia de la trombosis asociada a catéter venoso central en los pacientes pediátricos de la Fundación Cardioinfantil hospitalizados durante el periodo comprendido entre Julio 2013 a Julio 2015?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Recientemente se ha notado un importante incremento de los casos de trombosis en niños, principalmente en hospitales que manejan pacientes con patologías complejas (3). Según muchos autores esto ha sido percibido en la práctica individual de los pediatras especialistas en hemato-oncología de diferentes regiones del mundo pero se carece de datos estadísticos de carácter internacional. Se han diseñado cohortes para poder establecer la prevalencia, tasas de incidencia y recurrencia, pronóstico y mortalidad de los eventos trombóticos en pediatría(12). De igual forma también resaltan las limitaciones que existen para realizar ensayos clínicos de terapia antitrombótica en este tipo de enfermedades en niños y por eso la difícil producción de medicina basada en la evidencia en este tópico de la medicina (13).

El principal factor de riesgo asociado a trombosis descrito en la literatura es el uso de catéter venoso central y de catéter venoso central de inserción periférica (PICC), el incremento de estos casos en hospitales pediátricos de alta complejidad debe ser un tema de preocupación para todo el grupo de salud, siendo una condición clínica crucial a tener en cuenta como probable complicación en los pacientes hospitalizados, tema de investigación que nos interesa para ser abordado en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología debido a que hasta el momento no conocemos el riesgo de trombosis asociada a catéter en pediatría en este hospital.

Con los resultados del actual estudio se establecen los factores de riesgo de trombosis asociada a catéter en los pacientes pediátricos hospitalizados y se describen sus principales características clínicas que sirven como punto de partida para una línea de investigación de trombosis y posiblemente a futuro lograr ensamblar cohortes prospectivas cuyo análisis conduzca a resultados sobre incidencia, tasas de incidencia anual, factores de riesgo hereditarios y adquiridos

asociados, pronóstico y mortalidad en la población pediátrica que es atendida en el servicio de Hemato Oncología de la Fundación Cardioinfantil, institución de alta complejidad y centro de referencia en la ciudad de Bogotá. Tales datos podrían constituir un referente para el contexto nacional.

## 4. MARCO TEÓRICO

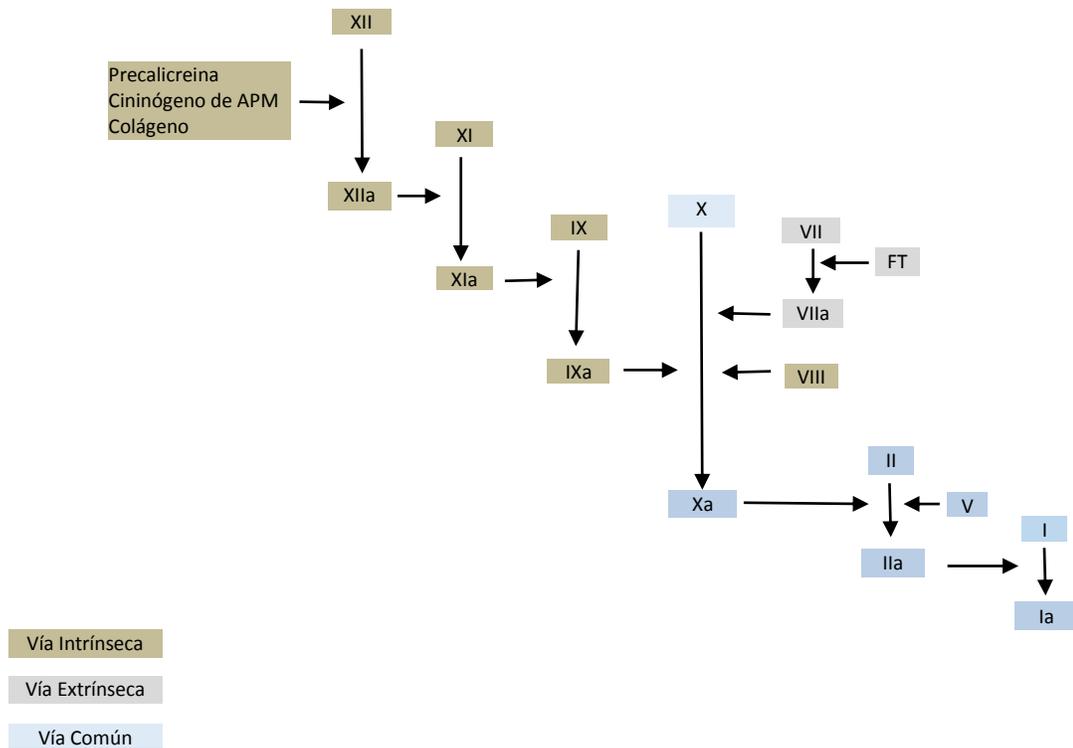
La trombosis venosa o arterial ocurre secundaria a factores hereditarios y/o adquiridos que provocan un estado procoagulante y que llevan finalmente a la formación de un trombo de fibrina. Debemos conocer la fisiología de la coagulación para entender las alteraciones que ocurren a diferente nivel en las situaciones clínicas que causan trombosis, desde hace aproximadamente una década y después de múltiples interrogantes e investigaciones la teoría de la coagulación fue modificada, se cambió el concepto de cascada de coagulación por la teoría celular de la coagulación.

### 4.1 FISIOPATOLOGIA DE LA FORMACION DEL TROMBO

La triada de Virchow descrita por dicho autor en 1856 explica la generación del trombo mediante tres factores principales(14); el primero de ellos consiste en *Lesión endotelial*; una vez ocurre daño del endotelio ya sea por la presencia de un catéter venoso central, trauma directo o vasculitis se expone la membrana basal, el factor de von Willebrand circulante se unirá al colágeno subendotelial expuesto lo que provocara adhesión de plaquetas al colágeno y al factor de von Willebrand desencadenando un cambio en la estructura plaquetaria y activación plaquetaria con expresión de glicoproteínas y liberación de sustancias vasoactivas como el tromboxano A<sub>2</sub>; al mismo tiempo está sucediendo agregación de múltiples plaquetas que formaran inicialmente un trombo blanco(15). El segundo factor propuesto por Virchow involucrado en la generación de trombos es la *lentitud del flujo* y explica que dicho *estasis sanguíneo* lleva a la formación de un trombo rojo a través de activación de los factores de la coagulación circulantes. El tercer factor descrito son los *estados de hipercoagulabilidad* que consisten en alteraciones genéticas o adquiridas de los factores de la coagulación que llevan a una mayor

expresión de las proteínas procoagulantes, menor expresión de las proteínas anticoagulantes y alteraciones de la fibrinólisis que resultan en un estado protrombótico.

El proceso que explica la hemostasia durante muchos años se planteó como una cascada de eventos secuenciales que ocurrían a través de una vía extrínseca, una vía intrínseca y la vía común hasta la formación del trombo de fibrina. Este modelo fue replanteado debido a incongruencias entre los resultados de laboratorio y las manifestaciones clínicas de los pacientes, por ejemplo en los casos de hemofilia tipo A y tipo B donde el déficit se presenta en el factor VIII y factor IX respectivamente y que son parte exclusiva de la vía intrínseca, teóricamente con una vía extrínseca funcionando normal lograría producir suficiente cantidad de factor Xa para generar un coagulo de fibrina estable e impedir el sangrado (*ver figura 1*), no obstante los pacientes con déficit de factor VIII y factor IX presentan cuadros hemorragíparos. Lo anterior llevo a que se planteara una nueva teoría de la coagulación denominada Teoría Celular de la coagulación que tiene como escenario principal a las superficies de las células involucradas; esta teoría expone el desarrollo de una serie de eventos que están ocurriendo simultáneamente en dichas superficies celulares(16, 17).



**Figura 1. Cascada de la coagulación**

*Tomado de Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev. 2003;17 Suppl 1:S1-5*

## 4.2 FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN

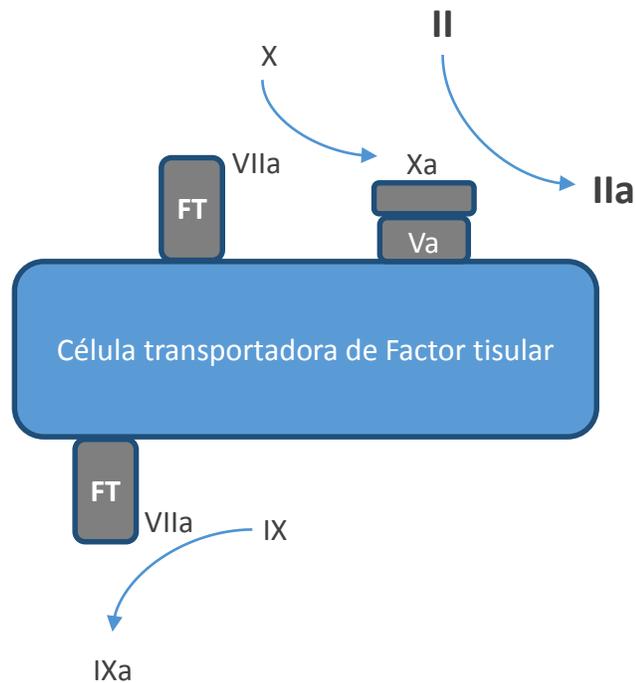
### 4.2.1 TEORÍA CELULAR DE LA COAGULACION (16, 18, 19)

La teoría actual de la coagulación muestra a las células como actores importantes para el desarrollo de la hemostasia, expone que para lograr la formación del trombo ocurren al tiempo tres pasos denominados iniciación, amplificación y propagación, los cuales están siendo ejecutados sobre diferentes superficies

celulares, las células más importantes en estos eventos son los monocitos y las plaquetas. De esta manera se reemplaza la anterior teoría de la coagulación que estaba basada en la hipótesis de cascadas y que explicaba las reacciones en cadena de los factores de coagulación que ocurren en el laboratorio pero no todos los mecanismos necesarios para que suceda la hemostasia in vivo.

*Etapa de iniciación:* la coagulación inicia sobre la superficie de las células que transportan el factor tisular, normalmente el factor tisular no se encuentra en contacto con la sangre, una vez ocurre algún tipo de lesión traumática o procesos inflamatorios este factor tisular queda expuesto y se une al factor VII que circula en el sitio del daño endotelial y lo activa. El factor tisular se expresa en diferentes células dentro de las cuales están los monocitos y las plaquetas circulantes; en los tejidos se expresa en fibroblastos, macrófagos y miocitos; cuando hay procesos inflamatorios lo hacen las células endoteliales explicando así la coagulación intravascular diseminada que ocurre en los estados de sepsis. La unión del factor tisular-factor VIIa impulsa la activación del factor IX y la activación del factor X, el factor Xa se une a Factor Va estimulando el paso de factor II a Factor IIa cuyo resultado final en la cascada serán pequeñas cantidades de fibrina. No ocurre una abundante actividad del factor VII debido a que al tiempo también se libera el Inhibidor del factor tisular por lo que el factor VII permanece con su actividad modulada. En esta etapa se produce factor IIa en escasa cantidad pero lo suficiente como para provocar el inicio de la siguiente etapa.

Se cree que estas reacciones que inician la coagulación ocurren en condiciones normales en los tejidos de personas sanas debido a que los factores VII, X y II tienen la capacidad de atravesar el endotelio y llegar al intersticio. En los tejidos el factor VII se une al factor tisular que constituye el paso inicial de esta primera etapa, sin embargo no es suficiente para formar un trombo debido a la ausencia de los otros componentes necesarios en el proceso de coagulación.

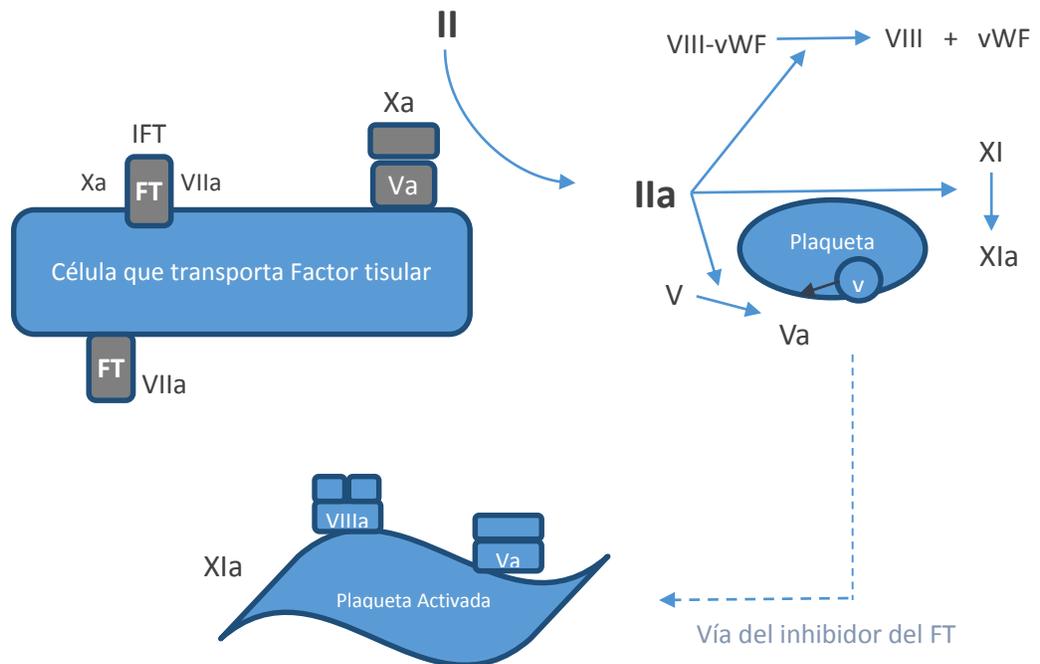


## Figura 2. Etapa de iniciación

Tomado de Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17 Suppl 1:S1-5

*Etapa de amplificación:* una vez ocurre el daño del vaso sanguíneo, las plaquetas, el factor VIII y factor de von Willebrand entran en contacto con la trombina que se encuentra en la superficie de la célula transportadora del factor tisular. Las plaquetas ahora pegajosas, se adhieren y se agregan formando un tapón plaquetario en el sitio de la lesión y van a activarse gracias al estímulo de la trombina. El factor V es liberado de las plaquetas activadas y este también es activado por la trombina, así como el factor VIII y factor XI. En resumen la

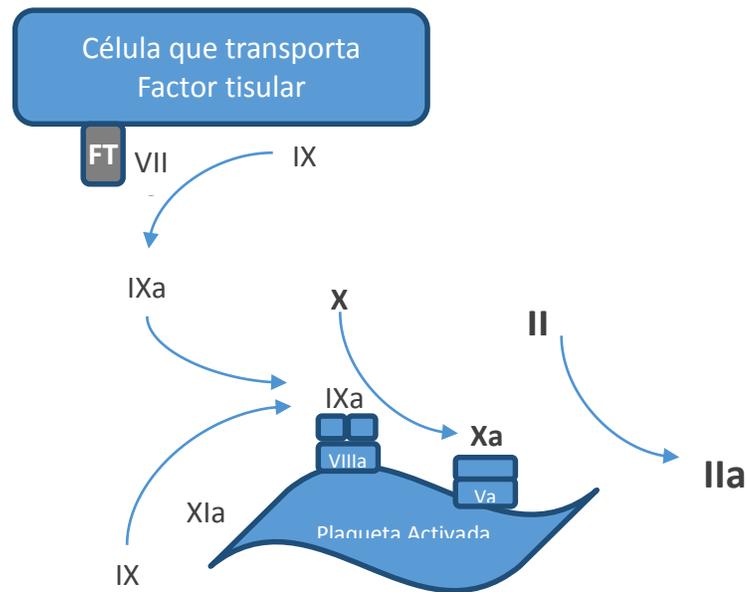
trombina o factor IIa generado en la etapa anterior inicia la activación masiva de Factores V, VIII y XI en la superficie de las plaquetas y así mismo promueve la continua activación plaquetaria. Esto explica porque el factor XII no es importante en el proceso hemostático.



**Figura 3. Etapa de amplificación**

Tomado de Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17 Suppl 1:S1-5

*Etapa de propagación:* en esta etapa el factor IXa, VIIIa unidos al calcio y fosfolípidos conocido como complejo “tenasa” promueven la activación del factor X; este factor Xa se une al factor Va, calcio y fosfolípidos, complejo conocido como “protrombinasa” logrando convertir la protrombina en trombina, se aumenta exponencialmente la producción de factores en la cascada de la coagulación obteniendo grandes cantidades de trombina y fibrina y por tanto la formación del coagulo de fibrina estable. La trombina que resulta de esta reacción también estimula la activación del Factor XIII mejor conocido como estabilizador de la fibrina y un inhibidor fibrinolítico que permite la formación de un coagulo de fibrina resistente.



**Figura 4. Etapa de propagación**

*Tomado de Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev. 2003;17 Suppl 1:S1-5*

### **4.3 FISIOPATOLOGIA DE LOS ESTADOS PROTROMBOTICOS**

Se define como trombofilia a un grupo de condiciones clínicas que predisponen al paciente a la formación de trombos, se han documentado múltiples factores involucrados en los eventos trombóticos, hay tanto genéticos como adquiridos los cuales se sumaran para generar un riesgo acumulado protrombótico. En niños que cursan con trombosis arterial o venosa la mayoría de los casos se acompañan de múltiples comorbilidades como factor de riesgo desencadenante y aquellos casos donde inicialmente el evento trombótico es clasificado como idiopático se ha encontrado mayor asociación a factores hereditarios(20, 21).

#### **4.3.1 FACTORES HEREDITARIOS**

También se denomina trombofilia de tipo hereditaria, en este caso la formación de trombos es secundaria a mutaciones de genes de algunos factores de la coagulación o de proteínas que finalmente se comportan con actividad procoagulante (22). Muchos pacientes consultaran por tener historia familiar de trombosis o trombofilia y debemos saber a quiénes y que tipo de estudios realizar para establecer el riesgo y la necesidad de trombopprofilaxis(23).

Las alteraciones que se describen en la literatura como factor de riesgo para desencadenar un evento trombótico son las deficiencias en los anticoagulantes naturales como lo es la proteína C, proteína S y antitrombina, de acuerdo con un registro canadiense la prevalencia de deficiencia de proteína C y proteína S es muy baja, tan solo corresponde al 0,6 y 1,2% de los eventos trombóticos respectivamente, no hubo registro de ningún paciente con déficit de antitrombina(24).

La mutación del gen del factor II o Protrombina G20210A la cual está presente en aproximadamente el 2% de la población general, consiste en una producción elevada de protrombina y por tanto un aumento en la actividad procoagulante. La mutación del factor V Leiden o Factor V G16991A está presente en el 5% de la población, esta mutación lleva a que el Factor V sea resistente a la inhibición de la proteína C activada logrando un efecto final protrombótico.

La Hiperhomocisteinemia que se presenta secundaria a la mutación del gen de la enzima MTHFR (Metil Tetrahidrofolato Reductasa) también predispone a la actividad procoagulante por mecanismos aun no bien esclarecidos así como lo hace la elevación de los niveles séricos de lipoproteína A(25, 26).

Estas alteraciones mencionadas son las que usualmente se describen en las trombofilias de tipo hereditario, no obstante recientemente se ha visto que el incremento en la concentración de factor VIII, IX y XI se asocian también a estados protrombóticos. Así mismo se piensa que anomalías no tan frecuentes en los factores de coagulación tales como déficit de plasminógeno, cofactor II heparina, factor XII y elevación de la glicoproteína rica en histidina explicaría eventos trombóticos en algunos pacientes(21).

Si bien se conoce que estos marcadores moleculares al ser detectados en un paciente pueden sugerir mayor riesgo de eventos trombóticos, aún no se ha documentado a través de medicina basada en la evidencia si el tamizaje de estos marcadores en pacientes con primer episodio trombótico o antecedentes familiares de eventos tromboembólicos podrían determinar un nivel de riesgo aproximado y por tanto tomar medidas preventivas como anticoagulación permanente

(21, 27).

### 4.3.2 FACTORES ADQUIRIDOS

Existen múltiples condiciones clínicas en el paciente pediátrico hospitalizado que favorecen el desarrollo de eventos tromboticos tanto venosos como arteriales(28), el principal factor de riesgo documentado es la presencia de un acceso venoso central o un acceso venoso central insertado de forma periférica (*peripherally inserted central catheters - PICCs*), la trombosis venosa profunda puede ocurrir independientemente al tiempo de uso del catéter(29, 30). La comorbilidad más frecuentemente documentada es el cáncer y en este caso la trombosis puede ser ocasionada por el proceso neoplásico, por la quimioterapia o por el mayor uso de accesos venosos centrales en este grupo de pacientes(31, 32), en cuanto a la quimioterapia uno de los medicamentos más relacionados con trombosis ha sido la Asparaginasa molécula que tiene actividad procoagulante(33). Un metaanálisis publicado en el año 2014 estableció en orden de frecuencia los factores de riesgo para tromboembolismo venoso en pacientes pediátricos hospitalizados así: acceso venoso central, infección, cirugía, malignidad, trauma, cardiopatía congénita, síndrome nefrótico y obesidad(34). Al igual que en adultos la obesidad en pediatría es un factor de riesgo importante e independiente para desarrollar trombosis venosa durante una hospitalización(35), además han documentado factores de riesgo en los pacientes hospitalizados para desarrollar tromboembolismo venoso asociados a la misma hospitalización tales como, ventilación mecánica, infección sistémica o duración mayor a 5 días de la estancia hospitalaria(36). También se ha tratado de crear herramientas para evaluar el riesgo de trombosis en los pacientes pediátricos hospitalizados, sin embargo su validación hasta el momento no se ha realizado(37, 38).

Otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de trombosis son malformaciones vasculares anatómicas tales como anomalías congénitas de la vena cava inferior o compresión extrínseca de las venas iliacas o subclavias, síndrome antifosfolípido, síndrome nefrótico, deshidratación, nutrición parenteral

total, varicela zoster(39), anemia de células falciformes, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Cushing, inmovilización, válvulas protésicas, diabetes, embarazo, anticonceptivos orales y tabaquismo.

#### **4.4 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TROMBOSIS**

Los signos y síntomas varían de acuerdo a la localización y extensión del vaso ocluido, los síntomas agudos dependen de la obstrucción del vaso, estasis y disminución del retorno venoso que lleva a dolor y edema en la región distal a la obstrucción. Está descrito que una tercera parte de los eventos trombóticos en niños ocurre en extremidades superiores debido a su asociación con líneas venosas centrales y que la trombosis puede ocurrir poco tiempo después de la inserción del catéter(29), pueden cursar con síndrome de vena cava superior si la obstrucción ocurre a este nivel, la trombosis del seno venoso se presenta con cefalea, síntomas neurológicos como visión borrosa y convulsiones. La trombosis arterial se presenta con palidez, frialdad distal, cianosis y necrosis del tejido. Un déficit neurológico de novo hace sospechar que la trombosis ocurrió a nivel de la circulación de sistema nervioso central. A nivel pulmonar el paciente cursará con hipoxia, taquipnea, dolor pleurítico, falla ventilatoria y finalmente colapso circulatorio(20)

#### **4.5 ENFOQUE DIAGNOSTICO Y MANEJO**

La recomendación que actualmente existe es estudiar aquellos casos de trombosis espontanea en adolescentes, debido a que la causa idiopática se ha asociado con mayor probabilidad de diagnosticar algún tipo de trombofilia hereditaria y su nivel de recurrencia es mayor. Sin embargo algunos autores

consideran se debería ampliar la población a estudiar(23). La última guía de terapia antitrombótica en neonatos y niños corresponde a la publicada en el año 2012, concluyen que los niveles de recomendación en este tópico son débiles y que se requieren mayores estudios(40), como anticoagulantes está indicado tanto el uso de heparina no fraccionada como el uso de heparina de bajo peso molecular realizando monitorización de la actividad del antifactor Xa, como antiagregante plaquetario está recomendado el uso de ácido acetilsalicílico a dosis 1-5 mg/kg/día, en los casos donde está en riesgo la viabilidad de una extremidad/órgano se recomienda trombólisis y si está en riesgo la vida trombólisis/trombectomia de acuerdo al caso. En aquellos pacientes con trombosis y factores de riesgo asociados se recomienda tromboprofilaxis hasta 3 meses después de resuelto el factor de riesgo, en trombosis idiopática se recomienda tromboprofilaxis por 6 meses a 1 año y en los casos recurrentes de forma indefinida.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar los factores de riesgo y la prevalencia de la trombosis asociada a catéter venoso central en los pacientes pediátricos de la Fundación Cardioinfantil hospitalizados durante el periodo comprendido entre Julio 2013 a Julio 2015

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características clínicas de la muestra.
- Discriminar los casos de acuerdo a las variables básicas.
- Calcular la duración del catéter venoso central en el momento del diagnóstico de trombosis asociada a catéter.
- Describir la localización del catéter y la frecuencia de trombosis.
- Determinar diferencias en las prevalencias de trombosis al usar catéter venoso central vs catéter venoso central de inserción periférica (PICC).
- Reconocer otros factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes hospitalizados con uso de catéter venoso central.

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO**

Estudio de corte transversal de asociación

### **6.2 POBLACION DE REFERENCIA Y MUESTRA**

La población está constituida por todos los pacientes menores de 18 años de vida hospitalizados con uso de catéter venoso central con sospecha de un evento trombótico en la Fundación Cardioinfantil.

La muestra se calculó para obtener una precisión de estimación de OR con un 80% de poder y 95% de nivel de confianza, con un 15,8% de proporción de casos expuestos y con un OR esperado de dos. El resultado obtenido fue de 31 pacientes por cada grupo de estudio. Como delimitación temporal se tuvo en cuenta el periodo comprendido desde Julio 2013 a Julio 2015.

La muestra estuvo conformada por todos los casos presentes en el periodo mencionado anteriormente. Los pacientes incluidos fueron clasificados en 4 grupos así:

A: Trombosis asociada a catéter

B: Trombosis no asociada a catéter

C: Pacientes con catéter sin trombosis

D: Pacientes sin catéter y sin trombosis

## 6.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

### INCLUSION

- Pacientes menores de 18 años de edad en quienes se utilizó un catéter venoso central y en los cuales se sospecho la presentación un evento trombótico, atendidos durante el periodo comprendido entre Julio 2013 a Julio 2015.

### EXCLUSION

- Paciente menor de edad, gestante al momento del evento trombótico.
- Datos incompletos en la historia clínica en un 10% de las variables en estudio

## 6.4 VARIABLES

	Nombre	Definición	Tipo de variable	Categorización
1	Sexo	Característica biológica y fisiológica que diferencia a mujeres y hombres	Cualitativa nominal	1: Hombre 2: Mujer
2	Hospitalización en UCIP	Aclara si el paciente necesito manejo en unidad de cuidado intensivo pediátrico	Cualitativa nominal	1: Si 2: No
3	Tipo de acceso	Catéter central vs	Cualitativa	1: CVC

		Catéter central de inserción periférica	nominal	2: PICC 3: Línea Arterial. 4: Cateterismo Cardíaco. 5: Acceso Periférico
4	Causa principal de la hospitalización	Se establecerá la causa principal de hospitalización de acuerdo al registro de la historia	Cualitativa nominal	1: Infección. 2: Trauma. 3: Cirugía. 4: Neoplasia. 5: Enfermedad Renal. 6: Enfermedad Hepática. 7: Enfermedad Cardíaca. 8: Enfermedad Metabólica
6	Localización del trombo	Ubicación anatómica del trombo identificada por estudios imagenológicos	Cualitativa nominal	1: Miembros superiores 2: Miembros inferiores 3: SNC 4: Pulmonar 5: Cardíaco 6: Mesentérico 7: Renal
7	Comorbilidades	Enfermedades crónicas o condiciones clínicas de riesgo asociadas a la patología del paciente	Cualitativa nominal	1: Cáncer 2: ERC 3: Síndrome Nefrótico 4: Cardiopatía Congénita 5: Enfermedad Autoinmune 6: Síndrome Antifosfolípido 7: Cirugía

				Cardíaca 8: Trasplante 9: Ventilación Mecánica 10: ECMO 11: Malformación Congénita 12: Ninguna 13. Otra 14. Hipercoagulabilidad 15. Enfermedad Hepática 16. Prematurez 17 Epilepsia
8	Método diagnóstico imageneológico	Recurso radiológico para realizar el diagnóstico	Cualitativa nominal	1: Ecografía doppler 2: Ecocardiograma 3: AngioTAC 4: AngioRMN
21	Profilaxis antitrombótica previa	Profilaxis recibida previa del evento agudo trombotico	Cualitativa nominal	1: si 2. No

	<b>Nombre</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Numérica</b>
22	Edad	Años de vida del paciente	Cuantitativa de razón	Números continuos
23	IMC	Relación Peso/talla <sup>2</sup>	Cuantitativa de razón	Números continuos
24	Días de estancia hospitalaria	Número de días que dura la hospitalización de cada paciente	Cuantitativa de razón	Números continuos
25	Estancia hospitalaria al momento del evento trombótico	Número de días de estancia hospitalaria en el momento del evento trombótico	Cuantitativa de razón	Números continuos
26	Tiempo de línea de acceso vascular central y trombosis	Número de días de presencia de acceso vascular central y el evento trombótico	Cuantitativa de razón	Números continuos

## **6.5 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCION DE LA INFORMACION**

Recuperación de los casos a través de búsqueda por diagnostico CIE-10 en el sistema de historia clínica electrónica utilizado por la Fundación Cardioinfantil.

- I81X: Trombosis de la vena porta
- I822: Embolia y trombosis de vena cava
- I823: Embolia y trombosis de vena renal

- I828: embolia y trombosis de otras venas especificadas
- I829: embolia y trombosis de vena no especificada
- D689: otros defectos de la coagulación
- I74: embolia y trombosis arteriales
- I740: embolia y trombosis de la aorta abdominal
- I741: embolia y trombosis de otras porciones y las no especificadas de la aorta
- I742: embolia y trombosis de arterias de los miembros superiores
- I743: embolia y trombosis de arterias de los miembros inferiores
- I744: embolia y trombosis de arterias de los miembros, no especificada
- I745: embolia y trombosis de arteria iliaca
- I748: embolia y trombosis de otras arterias
- I633: Infarto cerebral debido a trombosis de arterias cerebrales
- I636: Infarto cerebral debido a trombosis de venas cerebrales
- I639: Infarto cerebral, no especificado
- I513: Trombosis intracardiaca

Recuperación de casos en base de datos de historial de pacientes en servicio diagnóstico de vascular periférico, cardiología y radiología. Recuperación de controles en el libro de estadísticas de la unidad de cuidado intensivo pediátrico.

## **6.6 INSTRUMENTOS A UTILIZAR**

Instrumento de recolección en formato tamaño carta

Computadores de la fundación Cardioinfantil para revisión de historias clínicas

Equipo portátil personal

## 6.7 METODOS PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS DATOS

Debido a que el estudio es de corte transversal, el principal sesgo al cual nos enfrentamos es el **Sesgo de información** debido a que los resultados del estudio estan basados en el adecuado diligenciamiento de la historia clínica electrónica ya realizado en los años 2010 a 2014 de los casos a estudiar. El sesgo de **selección** en nuestro trabajo de investigación está presente debido a que cada caso podrá ser seleccionado si durante el diligenciamiento de la historia clínica fue añadido uno de los diagnósticos CIE-10 con el cual haremos la búsqueda del caso o está registrado en la base de datos del grupo de imágenes diagnósticas, es decir que pacientes que cursaron con trombosis en los años a los cuales corresponde el estudio y a quienes dentro de la historia clínica electrónica no se asoció el diagnostico CIE-10 o no esta registrado en la base de datos de imágenes diagnosticas fueron considerados como perdida.

## **7. PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

Cada uno de los registros fue codificado con un número que inició desde el 1. La información será tabulada en el programa Microsoft Excel versión 2007 para Windows.

Se realizaron análisis descriptivos usando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se describieron por medio de medidas de tendencia central (media, mediana y moda), ubicación (percentiles) y dispersión (desviación estándar y rangos).

Para la medición del peso de la relación entre variables cuantitativas se estimó el coeficiente de correlación de Pearson.

Se estimó la prevalencia de periodo, se estimarán medidas de efecto OR (Odds Ratio) crudos y ajustadas usando el estadístico de Mantel-Haenszel, para el ajuste se usaron aquellas variables con resultados significativos en el análisis bivariado.

Los análisis se realizaron a dos colas para un nivel de error tipo I de 0,05.

### **7.1 PROGRAMAS A UTILIZAR PARA EL ANALISIS DE DATOS**

Se utilizará el programa Excel para la creación de la base de datos y análisis de la información con el programa SPSS versión 19.0 para Windows.

## **8. PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS Y ANIMALES**

Este trabajo de investigación propuesto, de acuerdo a la resolución 8430 de 1983 se clasifica dentro del grupo de "*Investigación sin riesgo*" debido a que es un estudio donde no haremos ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales. La recolección de los datos se hará en base a la revisión de historias clínicas de los casos captados y los controles requeridos. Todos los datos de identificación del paciente tales como nombre, número de identificación, número de historia clínica fueron manejados de forma anónima. Se utilizó un número en secuencia ascendente para agregar a cada paciente en la base de datos.

## 7. RESULTADOS

### 8.1 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

En total se incluyeron 221 pacientes en el estudio. La prevalencia de la trombosis asociada al catéter fue del 22% en el período de estudio. La mayor cantidad de pacientes incluidos estuvieron en el grupo catéter sin trombosis (32%); la representación porcentual de los grupos. Las características generales de la muestra se describen en la tabla 1.

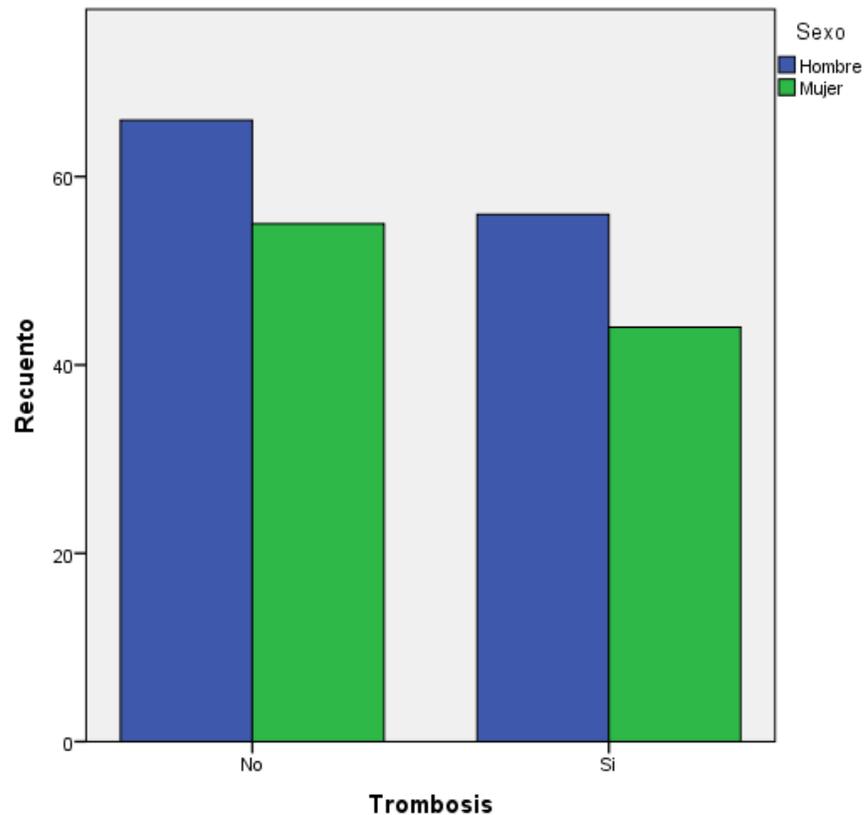
**Tabla 1. Características generales de la muestra**

Variable		Grupo							
		Trombosis con catéter		Catéter sin trombosis		Trombosis sin catéter		Sin catéter sin trombosis	
		N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)
Sexo	Hombre	25		41		31		25	
	Mujer	23		29		21		26	
Edad en meses			47,61		50,06		99,57		113,28

	(66,2)*	(69,38) *	(116,84)	(75,10)
Peso (kg)	14,19 (15,38)	14,35 (16,15)	26,37 (24,11)	30,79 (20,33)
Talla (cm)	85 (40)	84 (41)	109 (48)	112 (51)
Índice de masa corporal	14,85 (3,68)	14,84 (3,79)	15,79 (5,32)	18,09 (25,50)

Abreviaturas: DE: Desviación estándar, IMC: índice de masa corporal. \*p<0.05

En total 100 pacientes presentaron trombosis (45,2%) (independientemente del uso o no del catéter). No se presentaron diferencias significativas en la presentación de la trombosis de acuerdo al sexo (p=0,829). La figura 5 presenta la distribución de acuerdo a la presentación de trombosis y el sexo.



**Figura 5. Distribución de la muestra de acuerdo a la presentación de trombosis y sexo.**

En los pacientes que presentaron trombosis no se encontraron diferencias significativas en los promedios de edad ( $p=0,865$ ), talla ( $p=0,760$ ), peso ( $p=0,789$ ) o índice de masa corporal ( $p=0,582$ ). La tabla 2 presenta la distribución de la muestra en las variables sociodemográficas básicas.

No se presentaron diferencias significativas en la presentación de trombosis en edades de menos de 12 meses ( $p=0.392$ ), 24 meses ( $p=0.083$ ) o 36 meses ( $0.188$ ).

## 8.2 ANALISIS BIVARIADO

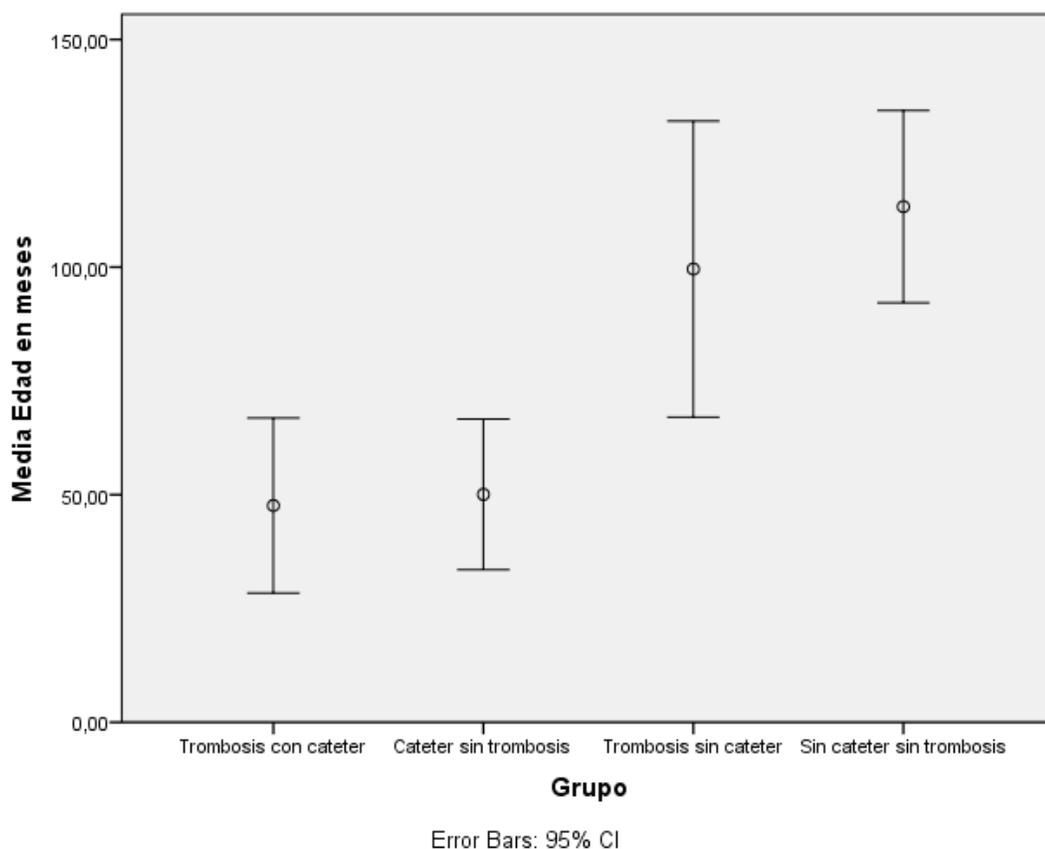
### Sexo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos según el sexo ( $p=0.635$ ). Ver tabla 1.

### Edad

La edad promedio no mostró diferencias significativas de acuerdo a la variable sexo. No se encontraron diferencias significativas entre el promedio de edad entre los grupos de estudio.

Se encontró que las edades promedio del grupo trombosis con catéter fue significativamente inferior que la de los grupos trombosis sin catéter ( $p=0.013$ ) y sin catéter ni trombosis ( $p=0.001$ ). La edad promedio del grupo catéter sin trombosis fue también inferior a la de los grupos trombosis sin catéter ( $p=0.008$ ) y sin catéter ni trombosis ( $p=0.001$ ). La figura 6 muestra la el promedio de edad en cada uno de los grupos



**Figura 6. Distribución de la edad en los grupos**

**Peso**

Los promedios de peso de los grupos trombosis sin catéter y sin catéter ni trombosis mostraron ser significativamente superiores a los de los dos grupos ( $p=0,01$ ). No se presentaron diferencias significativas en el peso según el sexo. En la tabla 4 se puede encontrar el promedio de peso en cada grupo.

## **Talla**

La talla promedio fue significativamente mayor en los pacientes de los grupos trombosis sin catéter y aquellos sin trombosis en los cuáles no se utilizó el catéter ( $p=0,001$ ), estos hallazgos van de la mano con los reportados en los párrafos anteriores sobre la edad y el peso. No se presentaron diferencias de acuerdo al sexo ( $p=0,560$ ).

## **Índice de masa corporal**

No se encontraron diferencias significativas en los promedios de índice de masa corporal entre los grupos de estudio ( $p=0,364$ ).

## **Días totales de hospitalización**

En promedio los pacientes estuvieron hospitalizados 39,38 +/-48,64 días. El tiempo promedio de hospitalización fue significativamente superior en los grupos trombosis con catéter y catéter sin trombosis comparados con los otros dos grupos ( $p=0.001$ ). No se presentaron diferencias significativas entre los grupos de acuerdo al sexo.

Se encontró una correlación negativa significativa entre los días de hospitalización y la edad (coeficiente de correlación de pearson -0.221,  $p=0.001$ ), peso (coeficiente de correlación de pearson -0.269,  $p=0.0001$ ) y talla (coeficiente de correlación de pearson -0.188,  $p=0.005$ ).

El tiempo de hospitalización fue significativamente mayor en los grupos con catéter (con y sin trombosis) comparados con los otros grupos ( $p=0.001$ ).

### **Días de hospitalización al momento del evento trombótico**

El promedio de los días de hospitalización al momento del evento trombótico fue de 7,94 +/-24,85. No se encontraron diferencias en esta variable de acuerdo al sexo ( $p=0,284$ ), peso ( $p=0.171$ ), talla ( $p=0,544$ ), edad ( $p=0,307$ ) o índice de masa corporal ( $p=0,684$ ).

Los días de hospitalización al momento del evento trombótico fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron trombosis con catéter ( $p=0.001$ ).

### **Duración del catéter**

El promedio de duración del catéter fue de 9,27 +/- 29,14 días. El tiempo de duración del catéter fue significativamente inferior en las mujeres (promedio en hombres 12,62 +/- 38,35, promedio en mujeres 5,14 +/-7,14,  $p=0.012$ ).

La duración del catéter fue significativamente mayor en los pacientes con catéter que presentaron trombosis comparados con los pacientes que presentaron trombosis sin el uso del catéter ( $p=0.029$ ).

### **Duración del catéter al momento del evento trombótico**

El promedio de días de catéter al momento del evento trombótico fue de 2 +/- 7,46. No se encontraron diferencias significativas entre esta variable y el sexo

( $p=0,272$ ), edad ( $p=0,893$ ), talla ( $p=0,550$ ), peso ( $p=0,555$ ) o índice de masa corporal ( $p=0,914$ ).

La duración del catéter al momento del evento trombótico mostró una correlación significativa con la duración de la hospitalización, los días de hospitalización al momento del evento trombótico y la duración del catéter. La tabla 2 presenta esta información.

**Tabla 2. Correlaciones de la duración del catéter al momento del evento trombótico**

		Días totales de hospitalización	Días de hospitalización al momento del evento trombótico	Duración del catéter (días)
Días de catéter al momento del evento trombótico	Correlación de Pearson	,163	,270	,190
	Valor de p	,015	,001	,005
	N	221	221	221

## UCI

Se exploró también la proporción de pacientes que se encontraron en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En total 138 (62,4%) pacientes están internados en la UCI. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes en UCI al comparar los pacientes con o sin trombosis. La mayor proporción de los

pacientes no hospitalizados en la UCI se encontró en el grupo sin catéter sin trombosis ( $p=0.001$ ).

La edad, peso y talla fueron significativamente mayores en el grupo que no se encontró hospitalizado en la UCI ( $p=0.001$ ). El promedio de días de hospitalización y los días de hospitalización antes del evento trombótico fueron significativamente superiores en los pacientes hospitalizados en la UCI ( $p=0.01$ ). La tabla 3 presenta esta información.

**Tabla 3. Características de los pacientes en UCI**

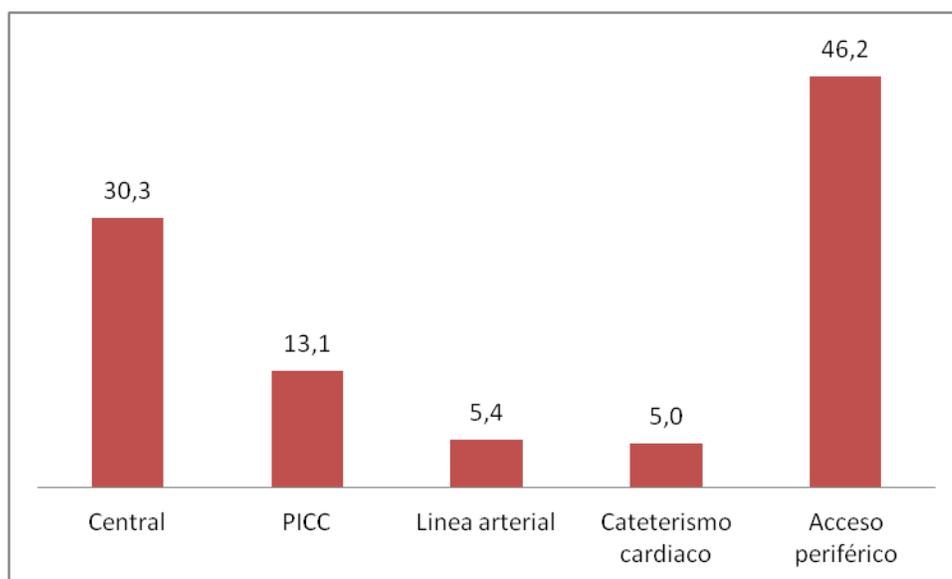
	<b>Necesidad de UCI</b>	
	<b>Si</b>	<b>No</b>
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>
<b>Edad en meses</b>	44,95 (82,07)	127,00 (72,44)
<b>Peso (kg)</b>	12,45 (15,27)	35,06 (19,97)
<b>Talla (cm)</b>	79 (38)	127 (45)
<b>Días totales de hospitalización</b>	53 (55)	17 (21)
<b>Días de hospitalización al momento del evento trombótico</b>	10 (30)	4 (12)
<b>Duración del catéter (días)</b>	9 (12)	9 (45)

<b>Días de catéter al momento del evento trombótico</b>	3 (9)	0 (2)
---------------------------------------------------------	-------	-------

DE: Desviación estándar

### Tipo de acceso

El acceso periférico fue el más frecuente (40,3%) seguido del acceso central (30,2%). La figura 7 muestra la distribución de la muestra de acuerdo al tipo de acceso.



**Figura 7. Distribución de la muestra de acuerdo al tipo de acceso.**

\*La figura muestra las frecuencias relativas.

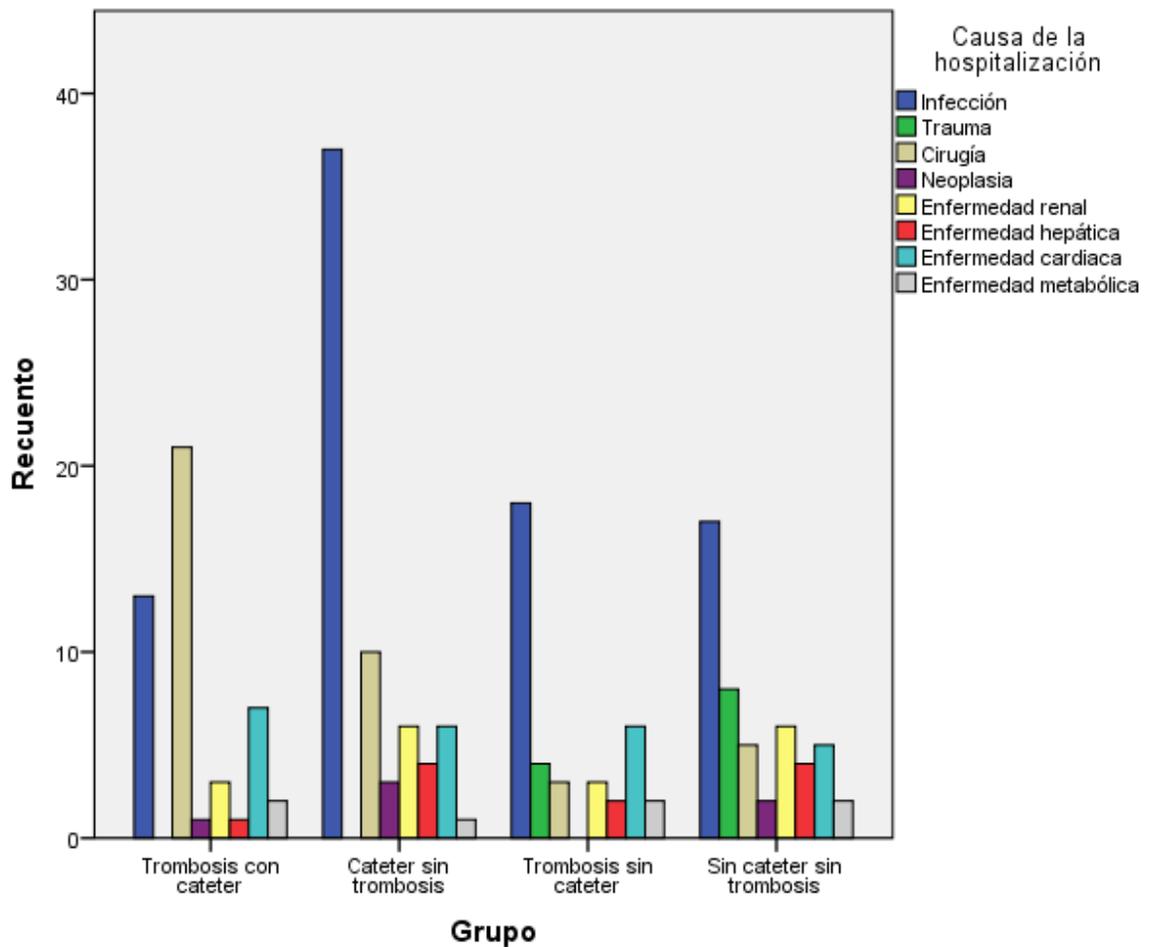
En el grupo de trombosis con catéter se presentó una mayor proporción de casos de cateterismo cardiaco ( $p=0,001$ ). Los pacientes con acceso periférico mostraron

una edad, talla y peso significativamente superiores que los pacientes con otro tipo de accesos ( $p=0,01$ ). No se encontraron otras diferencias relevantes.

### **Causa de la hospitalización**

El motivo más frecuente de la hospitalización fue la infección (42,1%) seguida por la cirugía (19,3%) y la cirugía cardíaca (11,9%). Algunas de las causas de hospitalización mostraron tener edades significativamente superiores: la enfermedad renal, el trauma y la neoplasia fueron las enfermedades con una mayor edad promedio ( $p=0.005$ ).

La cirugía como causa de hospitalización fue significativamente más frecuente en los pacientes con trombosis y catéter ( $p=0.001$ ). La figura 8 muestra la distribución de las causas de hospitalización de acuerdo al grupo.



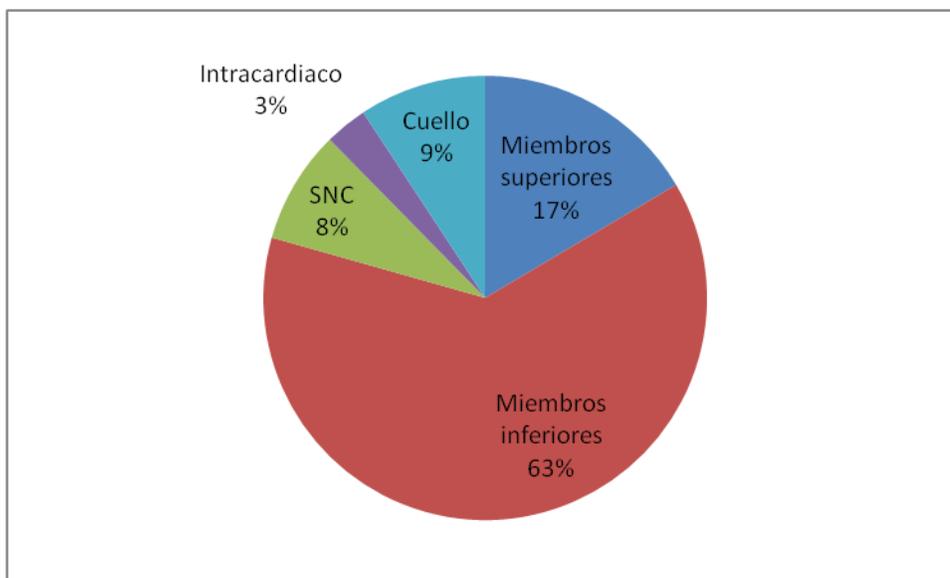
**Figura 8. Causa de la hospitalización de acuerdo al grupo de estudio**

### Tipo de trombo

Los trombos venosos y arteriales se presentaron casi en igual proporción (venosos 49,4%, arteriales 50,6%). Esta variable no mostro diferencias significativas con ninguna de las variables exploradas en el presente estudio.

## Localización del trombo

La localización del trombo más frecuente fue en los miembros inferiores (63%). La localización menos frecuente fue la intracardiaca. La figura 9 presenta la distribución de la muestra de acuerdo a la localización del trombo. No se encontró una relación entre localización del trombo y otras variables como sexo, edad, talla, peso, tiempo de hospitalización. Tampoco se encontró una relación significativa de la localización del trombo con el grupo.



**Figura 9. Localización del trombo**

## Localización del catéter

La localización más frecuente fue la femoral (41,5%) seguido de la subclavia (27,1%). Las localizaciones menos frecuentes del catéter fueron la yugular (18%), braquial (12%) y radial (1,7%).

No se encontró una relación entre la localización del catéter y la presentación de la trombosis. Tampoco se documentaron relaciones con las variables exploradas en el estudio.

### Comorbilidades

La comorbilidad más frecuente fue la cardiopatía congénita (24,4%) seguida de aquellos pacientes que no presentaron comorbilidades (19,5%). Las comorbilidades menos frecuentes fueron la epilepsia y el síndrome antifosfolípidos (0,5%). La figura 10 presenta la frecuencia de presentación de las comorbilidades.

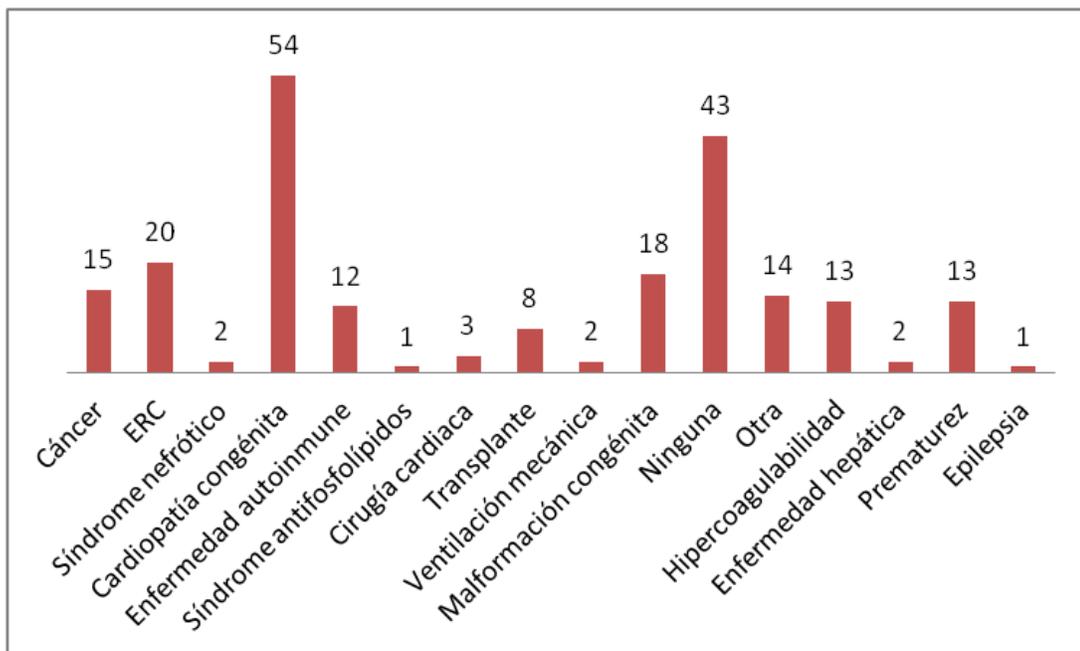


Figura 10. Comorbilidades

No se documentó una relación significativa de las comorbilidades con la presentación de la trombosis. Tampoco se encontraron relaciones entre esta variable con las demás variables evaluadas en este estudio.

### **Profilaxis antitrombótica**

La profilaxis antitrombótica se utilizó en una fracción relativamente baja de la muestra (4,1%). La frecuencia de uso de profilaxis antitrombótica en el grupo de trombosis con catéter fue significativamente superior comparada con los demás grupos ( $p=0.001$ ).

El uso de la profilaxis fue más frecuente en los pacientes con cardiopatía cardíaca ( $p=0.04$ ). El uso de la profilaxis antitrombótica no estuvo relacionada con los días de hospitalización ( $p=0.185$ ), días de uso de catéter ( $p=0.585$ ) o la edad ( $p=0.583$ ).

Se encontró una proporción más alta de pacientes que recibieron la profilaxis antitrombótica previa en el grupo trombosis con catéter ( $p=0.0001$ ).

### **Nutrición parenteral**

El 10% de los niños incluidos en el estudio recibieron nutrición parenteral. La mayor proporción de niños que recibieron nutrición parenteral fueron los pacientes hospitalizados en la UCI ( $p=0.005$ ). No se encontró una relación del uso de la nutrición parenteral con ninguna de las variables exploradas.

## 8.4 FACTORES DE RIESGO

Teniendo en cuenta el análisis bivariado realizado previamente se procedió a la estimación de los OR como indicador de asociación entre las variables para la evaluación de factores de riesgo para la aparición de trombosis en pacientes en los cuáles se utiliza el catéter.

**Tabla 4. Evaluación de factores de riesgo**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
Sexo hombre	0,85	0,44-1,61
Edad < 12 meses	2,22	1,16-4,25
Edad < 24 meses	2,55	1,31-3,97
Edad < 36 meses	2,27	1,16-4,44
Edad <60 meses	0,53	0,24-1,16
Profilaxis antitrombótica previa	34,4	4,18-282,92
Uso de nutrición parenteral	1,16	0,42-3,15
UCI	3,82	1,69-8,65
Comorbilidad Cáncer	2,6	0,87-7,72
Comorbilidad enfermedad	1,21	0,31-4,67

autoinmune		
Hospitalización por enfermedad renal	0,61	0,17-2,23
Hospitalización por trauma o cirugía	0,91	0,48-1,73
Acceso central	2,14	1,10-4,17
Duración del catéter mayor de 7 días	1,35	0,7-2,59
Hospitalización mayor a 7 días (al momento del evento trombótico)	16,83	7,8-36,27

## **9. DISCUSION**

Se realizó un estudio de corte transversal tendiente a la exploración de los factores relacionados con la presentación de la trombosis asociada con el uso del catéter en la población pediátrica. En esta sección se discutirán los resultados obtenidos en este estudio.

### **9.1 CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA**

Existe poca información sobre la prevalencia de este problema en nuestro medio. El resultado que arroja este trabajo permite una primera aproximación a la frecuencia de la trombosis relacionada al catéter. La determinación de la incidencia de este problema de salud permitirá dirigir esfuerzos de investigación tendientes a combatirla de la manera más costo-efectiva.

El promedio de edad de los grupo trombosis y catéter y catéter sin trombosis fue significativamente inferior a los grupos trombosis sin catéter y sin trombosis ni catéter. Esto puede ser debido a una mayor necesidad de uso de acceso venoso en pacientes de menor edad. Así mismo a menor edad es más difícil lograr un acceso venoso o arterial exitoso lo cual puede a la larga producir una mayor frecuencia de eventos trombóticos o complicaciones relacionadas con el catéter (42). Relacionado con este hallazgo los pesos y tallas promedio de estos grupos fueron significativamente diferentes, la relación está íntimamente ligada con la diferencia de edades.

Se documentó una relación negativa entre los días de hospitalización y la edad. Esto puede deberse a una mayor severidad de los cuadros clínicos en neonatos y lactantes. Así mismo la hospitalización en la UCI se presentó en pacientes con menor edad, peso y talla.

## **9.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

Son varios los estudios que han intentado explorar los factores de riesgo relacionados al uso del catéter. Esta es una de las complicaciones más comunes relacionadas con el uso del catéter y causa mayores costos de atención y supone molestias adicionales para los pacientes (43).

Uno de los factores más explorados ha sido la edad. En un estudio se encontró que en pacientes menores de 1 año se incrementa el riesgo de presentación de la trombosis (44). Este hallazgo es similar a los resultados reportados en nuestro estudio. No obstante, un estudio realizado en pacientes sin enfermedad que requiera un manejo crítico, mostró un discreto aumento del riesgo a mayor edad del paciente (45), este hallazgo no fue encontrado en nuestros resultados.

En este estudio se encontró como factor de riesgo el uso de terapia profiláctica antitrombótica previa. Este factor de riesgo no ha sido descrito anteriormente en la literatura. Debe tenerse en cuenta que nuestro resultado presente una amplitud del intervalo de confianza considerable lo cual puede ser debido a un bajo tamaño muestral (para la evaluación de esta relación en particular). Esta relación puede haber sido encontrada por una mayor complicación de los pacientes en quienes se utiliza terapia antitrombótica.

La presentación de la trombosis relacionada al catéter ha sido descrita como mayor en los casos de cáncer, enfermedad autoinmune, mayor tiempo de hospitalización, trauma y pacientes en UCI (46). En nuestro estudio no encontramos una mayor frecuencia de trombosis en los casos de cáncer y enfermedad autoinmune o en pacientes con trauma pero si en pacientes que requieren manejo en UCI y aquellos que han pasado más de 7 días hospitalizados. Estos hallazgos son parcialmente concordantes y las diferencias pueden estar debidas a diferencias propias de la población o bien, a una baja frecuencia del evento que requeriría una mayor muestra para ser detectada.

### **9.3 LIMITACIONES DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Este trabajo de investigación tiene algunas limitaciones. Por una parte su naturaleza de observación transversal no permite establecer con certeza una relación de temporalidad en la exposición al factor de riesgo y la presentación del evento. En el futuro deben realizar estudios de cohortes que permitan establecer la temporalidad y la estimación de incidencias.

Otra de las limitaciones de este estudio nace de la fuente de información para alimentar cada uno de los casos. Es posible que en algunas historias clínicas no se registraran los diagnósticos incluidos para la identificación de los casos a incluir.

## 10. CONCLUSIONES

- La trombosis relacionada al uso del catéter es un problema frecuente en la fundación cardiolinfantil
- La trombosis se presenta principalmente en menores de 36 meses.
- El uso de nutrición parenteral no se relacionó con un mayor riesgo de trombosis.
- La hospitalización en la Unidad de Cuidados intensivos es un factor de riesgo para la presentación de la trombosis.
- El acceso central es un factor de riesgo para la trombosis.
- El tiempo de duración del catéter no fue encontrado como un factor de riesgo, no obstante, estudios de cohortes o casos y controles deberán evaluar este factor de riesgo.
- La duración de la hospitalización (mayor de 7 días) es un factor de riesgo para la presentación de la trombosis.

## 10. RECOMENDACIONES

- Deben realizarse estudios de cohortes tendientes a determinar el comportamiento en el tiempo de los pacientes con trombosis relacionada al catéter.
- Estudios futuros deberán explorar intervenciones sobre los factores de riesgo modificables para la presentación de la trombosis asociada al catéter.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg.* 2012;55(6):1785-93.
2. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):837-43.
3. Boulet SL, Grosse SD, Thornburg CD, Yusuf H, Tsai J, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994-2009. *Pediatrics.* 2012;130(4):e812-20.
4. Chan AK, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:439-43.
5. Tolbert J, Carpenter SL. Common acquired causes of thrombosis in children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013;43(7):169-77.
6. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics.* 2009;124(4):1001-8.
7. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994;83(5):1251-7.
8. Nowak-Göttl U, Janssen V, Manner D, Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children--update 2013. *Thromb Res.* 2013;131 Suppl 1:S39-41.
9. Samková A, Lejhancová K, Hak J, Lukes A. Venous thromboembolism in adolescents. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2012;55(2):78-82.
10. Kenet G, Nowak-Göttl U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):333-44.
11. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118(1):3-12.

12. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(4):261-4.
13. Massicotte MP, Sofronas M, deVeber G. Difficulties in performing clinical trials of antithrombotic therapy in neonates and children. *Thromb Res.* 2006;118(1):153-63.
14. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg.* 2012;114(2):275-85.
15. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-49.
16. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16(1-2):17-20.
17. Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(2):108-17.
18. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17 Suppl 1:S1-5.
19. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor activity and function in blood coagulation. *Thromb Res.* 2008;122 Suppl 1:S42-6.
20. Roth M, Manwani D. Thrombotic disorders. *Pediatr Rev.* 2011;32(1):41-3.
21. Revel-Vilk S, Kenet G. Thrombophilia in children with venous thromboembolic disease. *Thromb Res.* 2006;118(1):59-65.
22. Zöller B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlbäck B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica.* 1999;84(1):59-70.
23. Raffini L, Thornburg C. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers. *Br J Haematol.* 2009;147(3):277-88.
24. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):915-21.

25. Journeycake JM, Buchanan GR. Coagulation disorders. *Pediatr Rev.* 2003;24(3):83-91.
26. Goldenberg NA. Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes: a comparative analysis with respect to adult evidence. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:236-44.
27. Brandao LR, Segel GB. Question from the clinician: risk of thrombophilia. *Pediatr Rev.* 2012;33(7):321-2.
28. Takemoto CM, Sohi S, Desai K, Bharaj R, Khanna A, McFarland S, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr.* 2014;164(2):332-8.
29. Hanslik A, Thom K, Haumer M, Kitzmüller E, Albinni S, Wolfsberger M, et al. Incidence and diagnosis of thrombosis in children with short-term central venous lines of the upper venous system. *Pediatrics.* 2008;122(6):1284-91.
30. Kanin M, Young G. Incidence of thrombosis in children with tunneled central venous access devices versus peripherally inserted central catheters (PICCs). *Thromb Res.* 2013;132(5):527-30.
31. Piovesan D, Attard C, Monagle P, Ignjatovic V. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost.* 2014;111(6):1015-21.
32. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129(3):353-9.
33. De Stefano V, Za T, Ciminello A, Betti S, Rossi E. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost.* 2014;113(2).
34. Kim SJ, Sabharwal S. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized children and adolescents: a systemic review and pooled analysis. *J Pediatr Orthop B.* 2014;23(4):389-93.
35. Stokes S, Breheny P, Radulescu A, Radulescu VC. Impact of obesity on the risk of venous thromboembolism in an inpatient pediatric population. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(5):475-80.

36. Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, Goldenberg NA. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica*. 2012;97(4):509-15.
37. Sharathkumar AA, Mahajerin A, Heidt L, Doerfer K, Heiny M, Vik T, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1326-34.
38. Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: findings from a large single-institutional case-control study. *J Pediatr*. 2014;165(4):793-8.
39. Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1443-62.
40. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801S.
41. Faustino EV, Spinella PC, Li S, Pinto MG, Stoltz P, Tala J, et al. Incidence and acute complications of asymptomatic central venous catheter-related deep venous thrombosis in critically ill children. *J Pediatr*. 2013;162(2):387-91.
42. Li S, Sun X, Wang Z. Observation of short-term catheter induced thrombosis in children treated with blood purification. *Hippokratia*. 2014; 18 (3): 245-50.
43. Sol JJ, Knoester H, de Neef M, Smets AM, Betlem A, van Ommen CH. Chronic Complications After Femoral Central Venous Catheter-related Thrombosis in Critically Ill Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (6): 462-7

44. Jumani K, Advani S, Reich NG, Gosey L, Milstone AM. Risk factors for peripherally inserted central venous catheter complications in children. *JAMA Pediatr.* 2013; 167 (5): 429-35
45. Smitherman AB, Alexander T, Connelly M, Snavey AC, Weston BW, Liles EA, Steiner MJ. The incidence of catheter-associated venous thrombosis in noncritically ill children. *Hosp Pediatr.* 2015; 5 (2): 59-66.
46. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, Dobyys EL. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 (4): 381-6.