

## Obstrucción trombótica del catéter venoso central en pacientes sometidos al trasplante de células-tronco hematopoyéticas<sup>1</sup>

Kátia Michelli Bertoldi Arone<sup>2</sup>

Cleyton Zanardo de Oliveira<sup>3</sup>

Lívia Maria Garbin<sup>4</sup>

Paula Elaine Diniz dos Reis<sup>5</sup>

Cristina Maria Galvão<sup>6</sup>

Renata Cristina de Campos Pereira Silveira<sup>7</sup>

Se trata de una revisión integradora de la literatura con objeto de sintetizar las medidas de prevención y tratamiento de obstrucción trombótica del catéter venoso central de larga permanencia y semi-implantado, en pacientes sometidos al trasplante de células-tronco hematopoyéticas. La muestra abarcó a siete estudios: dos ensayos clínicos controlados aleatorizados, tres estudios de cohorte y dos series de casos. Respecto a las medidas de prevención, fue identificado un único estudio efectivo, uno cohorte sobre el uso de la warfarina oral. Sobre las medidas de tratamiento, tres estudios evidenciaron efectividad, uno apuntó la eficacia de la estreptoquinasa o uroquinasa, otro mostró beneficio del uso de heparina de bajo peso molecular y otro trató la obstrucción con heparina o uroquinasa. Se observa que la evolución de la investigación sobre la permeabilidad del catéter fue limitada, no acompañando la evolución del trasplante, principalmente respecto a los cuidados de enfermería.

Descriptores: Cateterismo Venoso Central; Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; Trasplante de Medula Ósea; Trombosis.

<sup>1</sup> Artículo parte de Disertación de Maestría "Obstrução trombótica do cateter venoso central no transplante de células-tronco hematopoéticas", presentada a la Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

<sup>2</sup> Enfermera, Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital de Câncer de Barretos, Brasil.

<sup>3</sup> MSc, Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital de Câncer de Barretos, Brasil.

<sup>4</sup> MSc, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

<sup>5</sup> PhD, Profesor Adjunto, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasil.

<sup>6</sup> PhD, Profesor Titular, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

<sup>7</sup> PhD, Profesor, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

Correspondencia:

Renata Cristina de Campos Pereira Silveira  
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto  
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada  
Av. dos Bandeirantes, 3900  
Bairro: Monte Alegre  
CEP: 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
E-mail: recris@eerp.usp.br

## **Obstrução trombótica do cateter venoso central em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas**

Trata-se de revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi sintetizar as medidas de prevenção e tratamento da obstrução trombótica no cateter venoso central de longa permanência e semi-implantado, em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. A amostra foi constituída por sete estudos, sendo dois ensaios clínicos controlados randomizados, três estudos de coorte e duas séries de casos. Quanto às medidas de prevenção, um único estudo que se mostrou efetivo abordando pesquisa de coorte sobre o uso da varfarina oral. Em relação às medidas de tratamento, três estudos evidenciaram efetividade: um apontou a eficácia da estreptoquinase ou uroquinase, outro estudo mostrou benefício no uso de heparina de baixo peso molecular e outro tratou a obstrução com heparina ou uroquinase. Nota-se que a evolução da pesquisa referente à perviedade do cateter foi restrita, não acompanhando a evolução do transplante, principalmente no que tange aos cuidados de enfermagem.

Descritores: Cateterismo Venoso Central; Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; Transplante de Medula Óssea; Trombose.

## **Thrombotic obstruction of the central venous catheter in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation**

This is an integrative literature review with the aim of summarizing the prevention measures and treatment of thrombotic obstruction of long-term semi-implanted central venous catheters, in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. The sample consisted of seven studies, being two randomized controlled clinical trials, three cohort studies and two case series. Regarding the prevention measures, one single study demonstrated effectiveness, which was a cohort study on the oral use of warfarin. In relation to the treatment measures, three studies evidenced effectiveness, one highlighted the efficacy of streptokinase or urokinase, one demonstrated the benefit of using low-molecular-weight heparin and the other treated the obstruction with heparin or urokinase. Catheter patency research shows a restricted evolution that does not follow the evolution of transplantations, mainly regarding nursing care.

Descriptors: Central Venous Catheterization; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Bone Marrow Transplantation; Thrombosis.

## **Introducción**

El trasplante de células-tronco hematopoyéticas (TCTH) es un procedimiento relativamente nuevo, que está siendo utilizado en el tratamiento de enfermedades que otrora se creía ser incurables, alterando significativamente el pronóstico de los pacientes portadores de esas enfermedades<sup>(1)</sup>. Al ser admitido en la unidad de trasplante, todo paciente es sometido al implante de un catéter venoso central (CVC) de larga permanencia, tunelizado y semi-implantado, para el inicio del condicionamiento, siendo que el catéter de Hickman es, aún, lo más utilizado<sup>(2)</sup>.

Comúnmente, el mantenimiento de la permeabilidad del CVC es hecho por medio de la instilación de solución fisiológica isotónica con heparina en una concentración que varía de 10 UI/mL a 100 UI/mL. Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas al uso de la heparina son sangramiento, anemia y trombocitopenia.

La trombosis relacionada al CVC, clínicamente manifestada, ocurre del 03% a 38,3% en los pacientes adultos, lo que sugiere una frecuencia de 0,02 a 0,92 eventos a cada 1000 catéteres día<sup>(3)</sup>. Por otro lado, cuando se discute la trombosis diagnosticada de forma

objetiva, esa complicación acontece del 27% a 66% de los pacientes<sup>(4)</sup>.

Hay mayor predisposición en la ocurrencia de infección relacionada al catéter intravascular relacionada a la presencia de fibrina o trombosis intraluminal, pues éstas actúan como una matriz para adherencia de bacterias, favoreciendo la colonización del catéter<sup>(5)</sup>. La trombosis relacionada al catéter y la infección son las más importantes complicaciones en pacientes oncológicos que necesitan acceso venoso por largo período<sup>(6)</sup>.

Delante del expuesto, el equipo de enfermería debe adoptar medidas efectivas para precaver la obstrucción trombotica del catéter. El mantenimiento del CVC es fundamental para el éxito del TCTH y teniendo en vista que el equipo de enfermería lo maneja intensamente, es de extrema importancia que esos profesionales comprendan las acciones que garanticen su permanencia *in situ* sin acarrear complicaciones para el paciente, como su retirada precoz.

De esa manera, emergió el interés por la temática relacionada las medidas eficaces en el mantenimiento de la permeabilidad intraluminal del CVC en pacientes sometidos al TCTH. El objetivo de este estudio es sintetizar las medidas relacionadas a la prevención y tratamiento de la obstrucción trombotica del CVC de larga permanencia, semi-implantado, en los pacientes sometidos al TCTH.

## Métodos

Se trata de revisión integrativa (RI), desarrollada de acuerdo con las siguientes etapas: elaboración de la cuestión de pesquisa, busca de los estudios primarios, extracción de datos, evaluación de los estudios primarios, análisis y síntesis de los resultados de la revisión y presentación de la revisión<sup>(7)</sup>.

La elaboración de la cuestión de pesquisa fue fundamentada en la estrategia PICO, en la cual se atribuye a la P - pacientes sometidos al TCTH en uso del CVC, de larga permanencia y semi-implantado, a la I - atenciones en la prevención y tratamiento de la obstrucción trombotica del CVC, de larga permanencia y semi-implantado, a la C - *flush* de solución salina con heparina, a la O - obstrucción trombotica del CVC de larga permanencia y semi-implantado. Así, la pregunta elaborada para la conducción de la se RI fue: "¿Cuáles son las medidas para la prevención y tratamiento de la obstrucción trombotica relacionada al catéter venoso central de larga permanencia y semi-implantado en pacientes sometidos al TCTH?"

La busca de los estudios primarios fue realizada en las bases de datos electrónicas Lilacs, Cinahl, Medline,

Embase y Biblioteca Cochrane, además del repaso de los informes citados en los estudios primarios seleccionados. Los descriptores controlados utilizados en la busca fueron trasplante de medula huesosa o trasplante de células-tronco hematopoyéticas; catéter demora o cateterismo venoso central; tromboembolismo venoso; complicaciones. Además, para asegurar la busca amplia se optó por la utilización de las siguientes palabras-claves, las cuales fueron identificadas en los estudios que abordaban la temática de interés: catéter venoso central o dispositivo de acceso venoso central o línea venosa central o catéter de Hickman; oclusión u obstrucción; trombosis relacionada al catéter. Los descriptores controlados y las palabras-claves fueron empleados en los idiomas portugués o inglés, a depender de la base de datos.

Los criterios de inclusión forma: artículos que abordaron a las medidas de prevención y tratamiento de la obstrucción trombotica del CVC de larga permanencia y semi-implantado en los pacientes sometidos al TCTH, publicados en inglés, español o portugués y en los últimos 30 años. Los criterios de exclusión fueron: artículos que incluyeron diferentes poblaciones de pacientes portadores de CVC de larga permanencia y semi-implantado, así como los artículos en fase pre-clínica.

La busca y selección de los estudios primarios fueron realizadas en septiembre de 2010. Fueron identificados 312 estudios primarios, de los cuales 55 fueron pre-seleccionados por medio de la lectura de los respectivos títulos y resúmenes, siendo 28 de la Medline, 25 de la Embase y dos de la Cinahl. De los 55 estudios pre-seleccionados, 48 fueron excluidos por los siguientes motivos: 31 estaban duplicados en la base de datos y entre las bases de datos, ocho estudiaban la población oncológica general, seis no tenían relación con el tema y tres estudios no correspondían a los idiomas establecidos en los criterios de selección. La muestra de la se RI fue constituida por siete estudios primarios.

Para sistematizar la extracción de los datos de los artículos incluidos en la revisión fue utilizado un instrumento validado<sup>(8)</sup>, después de la aprobación de los autores. La extracción de los datos fue realizada por dos revisores de manera independiente, siendo que no hubo divergencia entre ellos. El análisis final de los resultados de cada estudio primario fue realizado con asesoría de un estadístico.

Los estudios primarios fueron clasificados según el nivel de evidencia, a fin de presentar la fuerza de la evidencia de cada estudio primario<sup>(9)</sup>. Para evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos controlados randomizados (ECCR), se aplicó el score de Jadad<sup>(10)</sup>.

## Resultados

Según mencionado, la muestra de esta se RI fue compuesta por siete estudios primarios, siendo que tres (43%) fueron publicados en la década de 90 cuatro (57%) entre los años de 2000 Y 2006. En cuanto a los periódicos y respectivo factor de impacto en el Journal Citation Reports (JCR), dos estudios (28%) fueron publicados en el periódico Cáncer, factor de impacto 5,418, un (14%) en el periódico Bone Marrow Transplantation, factor de impacto 2,998, un (14%) en el American Journal of Hematology, factor de impacto 2,61, un (14%) en el Pharmacotherapy, factor de impacto 2,726, un (14%) en el European Journal of Cancer, factor de impacto 4,121 uno (14%) en el Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, factor de impacto 2,231.

Los estudios primarios fueron agrupados en dos categorías temáticas, a saber: medidas para la prevención de la obstrucción trombotica (cinco estudios)<sup>(5,11-14)</sup> y medidas para el tratamiento de la obstrucción trombotica (tres estudios)<sup>(14-16)</sup>. Se destaca que un estudio<sup>(14)</sup> fue incluido en las dos categorías temáticas por abordar tanto la prevención cuanto el tratamiento de la obstrucción trombotica.

Con relación al delineamiento de pesquisa y el nivel de evidencia fueron identificados dos ECCR quiénes son clasificados en el nivel de evidencia II, tres estudios de cohorte, nivel de evidencia IV y dos series de casos, nivel de evidencia VI. Los dos ECCR presentaron score de Jadad 2<sup>(5)</sup> y 3<sup>(13)</sup>, respectivamente.

El primer estudio primario incluido en la se RI<sup>(11)</sup> contó con una muestra de 382 pacientes sometidos al TCTH, quiénes fueron divididos en tres cohortes. Fue evaluada la ocurrencia de trombosis relacionada al CVC, siendo considerados como señales y síntomas de trombosis el edema, rojez del miembro y/o demasiado lleno venoso. En el caso de ocurrencia de las señales y síntomas, la trombosis fue confirmada por ultrasonido de Doppler. La primera cohorte fue compuesta por 161 pacientes y 163 catéteres, y los pacientes no recibieron prevención. En la segunda cohorte fueron evaluados 123 pacientes y 25 catéteres, siendo que estos pacientes recibieron como prevención 2.850UI/día de nadroparina subcutánea, después de la inserción del catéter, durante seis días. En el tercer cohorte, el cual fue formado por 98 pacientes y 102 catéteres, la prevención fue hecha con 5.700UI/día de nadroparina subcutánea por un período de 10 días después de la inserción del catéter.

Entre los pacientes evaluados, 27 desarrollaron señales y síntomas de trombosis, siendo 10 de la primera cohorte, 10 de la segunda y siete de la tercera. La

ocurrencia de trombosis relacionada al catéter fue del 6,9% y ocurrió en media 22 días después de la inserción del CVC (5 a 92 días). La incidencia de trombosis fue análogo en las tres cohortes ( $p = 0.58$ ), siendo mayor en los catéteres de doble o triple lumen en comparación a los catéteres mono lumen (9,6 y 3,7% respectivamente). Así, en este estudio la nadroparina no es recomendada como prevención de trombosis relacionada al CVC. Una explicación posible para estos resultados sería el período corto de administración de la nadroparina, siendo que la continuación de ese medicamento por un período mayor podría acarrear efectividad mayor; mientras, aumentaría el riesgo de hemorragia. Los datos sugieren que la trombosis tuvo inicio con la inserción del catéter, de manera que el empleo de técnicas de inserción que resulten en menor trauma en la pared de los vasos pueda venir a reducir el riesgo de trombosis relacionada al catéter<sup>(11)</sup>.

Uno de los ECCR<sup>(5)</sup> evaluados comparó la ocurrencia de trombosis en los pacientes que hicieron parte del grupo control ( $n=48$ ) y recibieron heparina (50 UI en 5 mL de solución salina) con relación a los que hicieron parte del grupo experimental ( $n=52$ ) y recibieron uroquinase (5.000UI en 2mL de solución salina). En ambos los grupos la inyección de las soluciones fue iniciada 48 horas después de la inserción del catéter y era realizada dos veces por semana. Fueron evaluadas señales y síntomas de trombosis relacionada al catéter de Hickman, a cual fue definida por evidencia clínica de presencia de trombos en la región del catéter y confirmada por ultrasonido.

Entre los pacientes que presentaron trombosis relacionada al catéter de Hickman, seis pertenecían al grupo control y ocho al experimental. La inyección dos veces por semana de uroquinase, comparada a la heparina, no redujo las complicaciones como obstrucción intralumen y trombosis relacionada al CVC, de manera que no es recomendado el uso de uroquinase para la prevención de complicaciones relacionadas al CVC. Aún, en el análisis de la enfermedad de base por la cual fue indicado el trasplante, se identificó que aquellos pacientes que eran acometidos por tumores sólidos presentaban mayor incidencia de complicaciones tromboticas cuando comparados a los con enfermedades onco-hematológicas<sup>(5)</sup>.

Un cohorte prospectiva<sup>(12)</sup> analizó la seguridad y eficacia clínica del uso de la warfarina oral. Hicieron parte del estudio 228 pacientes, siendo que 175 poseían el catéter Nutricath-S (Vygon®) y 53 el catéter de Groshong (Bard Access System®). Todos los pacientes recibieron prevención con warfarina oral (1mg/día) iniciada el día de inserción del catéter e interrumpida cuando el conteo de plaquetas se quedaba abajo de 50.000/dl. En la presencia de señales o síntomas relacionados a la trombosis

como edema, arrebol y/o demasiado lleno venoso era realizado ultrasonido Doppler para confirmación del tromboembolismo venoso.

Se observaron cuatro episodios de trombosis, siendo tres relacionados al CVC. De estos eventos, dos fueron trombosis de la vena subclavia y un fue trombosis de vena subclavia con extensión a la vena cava superior. Otro evento, considerado no relacionado, fue trombosis de la vena safena. Cuatro de los pacientes seguidos desarrollaron sangramiento, todos con INR normal. Fueron empleados testes estadísticos para evaluar el impacto de las variables edad, enfermedad de base, régimen terapéutico, número previo de quimioterapias realizadas y tipo de catéter utilizado, sin embargo, no fue encontrada asociación entre las variables investigadas y la ocurrencia del evento trombótico. Se concluyó que el uso de warfarina oral posee seguridad y eficacia para utilización en pacientes hematológicos que realizaron TCTH<sup>(12)</sup>.

En ECCR, duplo ciego, prospectivo<sup>(13)</sup> se testó la hipótesis de que la leperudina presentaría efecto superior al de la heparina en la prevención de la agregación de fibrina en la punta de los catéteres. Otra hipótesis investigada fue que la anticoagulación efectiva apenas sería necesaria durante pocas semanas para la prevención de formación o acúmulo de trombos a largo plazo. Esa hipótesis se basó en el hecho de que la leperudina es adsorbida en la superficie del catéter por ser hidrofóbico, de manera que podría mantener alguna actividad anticoagulante. Hicieron parte de la muestra 49 pacientes adultos sometidos al TCTH autólogo o alogénico asignados en dos grupos. El grupo control fue compuesto por 24 pacientes y recibió *flush* de 3 mL de heparina, 100UI/mL (300UI), en cada vía del catéter, según protocolo de la institución. El grupo experimental contó con 25 pacientes que recibieron *flush* de 3 mL de leperudina 100µg/mL (300µg), en cada vía del catéter. Después de tres a cuatro semanas todos los pacientes pasaron a recibir apenas *flush* de heparina.

La eficacia de las intervenciones fue medida por medio de la frecuencia con que fue necesaria la instilación de alteplase para el tratamiento de oclusiones en el catéter en los primeros 120 días después de su inserción. Cinco (20%) pacientes del grupo experimental y tres (13%) del grupo control presentaron obstrucción intralumen y necesitaron tratamiento con alteplase, siendo que siete de las ocho obstrucciones fueron resueltas. Todas las obstrucciones ocurrieron en los primeros 60 días. El uso de leperudina no se mostró más eficaz que la heparina en la prevención de obstrucción intralumen ( $p=0,62$ ), qué, según los autores, puede estar relacionado a la dosis conservadora de leperudina utilizada. Sin embargo,

resaltan que la utilización de dosis superiores sería problemática visto que la excreción del medicamento es renal, y cualquier grado de insuficiencia renal podría aumentar el nivel de anticoagulación<sup>(13)</sup>.

En una serie de casos<sup>(14)</sup> fueron incluidos cinco pacientes con CVC semi-implantado, sometidos al TCTH autólogo, y que presentaron trombosis relacionada al catéter. En estos pacientes la prevención de la trombosis y obstrucción del CVC era realizada con *flush* ocasional de 5.000UI/mL de heparina. Después de la confirmación de la trombosis relacionada al catéter, cuando posible el dispositivo era retirado y los pacientes recibían enoxaparina subcutánea 40 mg dos veces al día (tratamiento 1) o 5.000 UI de heparina no fraccionada endovenosa en bolus y más 24.000UI en 24 horas (tratamiento 2). De cuatro a 10 días después del inicio de la terapéutica con heparina, ésta era sustituida por enoxaparina subcutánea 40mg dos veces al día. Todos los pacientes recibieron enoxaparina por un período de 14 días. Antes de iniciar el tratamiento los pacientes con señales y síntomas de trombosis fueron sometidos a la venografía contrastada o ultrasonografía para confirmar la presencia de trombo y re-evaluados después del tratamiento por el mismo método diagnóstico. En todos los casos los catéteres fueron removidos, una vez que fue identificado en todos los pacientes una vía de acceso venoso alternativo. Tres pacientes recibieron el tratamiento 1 dos pacientes, inicialmente recibieron el tratamiento 2. Las señales y síntomas de trombosis desaparecieron de una a cuatro días después del inicio de ambas las terapéuticas. Los exámenes de imagen fueron repetidos y demostraron la ausencia de trombos en tres pacientes y la presencia de trombos residuales en dos. Es relatado que a pesar del pequeño número de pacientes evaluados, la enoxaparina es un método efectivo y seguro de superar los problemas causados por la trombosis relacionada al catéter y recomiendan que estos datos sean confirmados con la conducción de ECCR. Resaltan también que la heparina bajo peso molecular resulta en menos episodios hemorrágicos del que la heparina no fraccionada por no tener efecto sobre las plaquetas, además de presentar un tiempo de media vida más largo y mayor biodisponibilidad después de la administración subcutánea cuando comparada a heparina no fraccionada.

Otro estudio<sup>(15)</sup> tuvo como objetivo identificar los factores relacionados a las complicaciones trombóticas en la vena subclavia debido a la inserción del catéter de Hickman y evaluar sus medidas de tratamiento. Hicieron parte de la muestra 168 pacientes sometidos al TCTH y 49 sometidos a tratamientos con altas dosis de quimioterapia. Cuando constatado el trombo por medio de venografía contrastada los pacientes recibieron terapia fibrinolítica

con estreptoquinase (5.000 hasta 25.000 UI/hora) o uroquinase (20.000 hasta 200.000 UI/hora). Después de implementada la intervención se consideró respuesta completa cuando no fue más observado trombo; respuesta parcial, cuando hubo presencia de trombo residual y no respuesta, cuando la presencia del trombo impidió la infusión del contraste por el catéter.

La trombosis ocurrió en 23 pacientes (incluyendo ocho pacientes que implantaron el catéter en otra institución). De éstos, 19 eventos trombóticos ocurrieron en los pacientes trasplantados, siendo la diferencia significativa ( $p=0,03$ ). Análisis estadístico mostró mayor tasa de sobrevenida del catéter libre de trombosis en pacientes con conteo de plaquetas inferior a 150.000/dL. Otros factores que pueden estar relacionados a la ocurrencia de trombosis son la intensidad de la quimioterapia y la coexistencia de dos catéteres implantados, visto que el tiempo de sobrevenida libre de trombosis fue mayor en el grupo de pacientes que poseían apenas un catéter implantado. Diez de los 23 pacientes que presentaron trombosis relacionada al catéter recibieron terapia fibrinolítica con uroquinase o estreptoquinase. En éstos, hubo respuesta completa en siete casos. Los autores recomiendan que la terapia fibrinolítica sea utilizada para restauración de la función del catéter apenas cuando haya imposibilidad de removerlo, siendo la remoción la primera alternativa en caso de trombosis<sup>(15)</sup>.

En el último estudio añadido en la RI, desarrollado en la década de 90<sup>(16)</sup>, fueron evaluadas las complicaciones referentes a la dificultad de aspiración de sangre por cualquiera vía del catéter, dificultad en la infusión de líquidos intralumen, desplazamiento accidental, daños en el catéter que requieren reparo u otra intervención, retirada del catéter por cualquier razón que no sea alta o óbito. La muestra fue compuesta por 111 pacientes sometidos al TCTH que tuvieron 143 catéteres implantados. El mantenimiento de los catéteres era realizado por medio de infusión de heparina. El desembarazo fue realizado con inyección de 3mL de heparina, en la dosis de 1.000UI, mantenida por 15 minutos a 24 horas o 2mL de uroquinase (5.000 UI/mL) mantenida por 15 a 30 minutos. A continuación era intentado el reflujo sanguíneo de las vías del catéter y, caso no hubiese éxito, la terapéutica era repetida por hasta tres veces en cuatro horas, en pacientes con conteo de plaquetas superior a 20.000 y una vez a cada cuatro horas en pacientes con conteo de plaquetas inferior a 20.000.

Ocurrieron 55 episodios de no reflujo en 37 catéteres. En 35 episodios fue requerida la intervención. En diez episodios el tratamiento de elección fue la remoción del catéter. Entre los otros 25, seis fueron tratados con

heparina, 16 con uroquinase, dos recibieron el tratamiento con los dos medicamentos y en un caso fue realizada la revisión quirúrgica de la vía del catéter. Los autores concluyeron que el entrenamiento adecuado en cuanto al manejo y mantenimiento del CVC es esencial para detección precoz e intervención frente a anomalías relacionadas a su funcionamiento. Gran parte de las complicaciones relacionadas al catéter son pasibles de reversión, debiendo las intervenciones ser intentadas mientras alternativas precedentes a la remoción del dispositivo. Recomiendan que el desembarazo del catéter acometido por obstrucción trombótica sea realizada con heparina o uroquinase<sup>(16)</sup>.

## Discusión

Las intervenciones testadas difieren entre los estudios en cuanto a los tipos de medicamentos, dosis y vía de administración. Sin embargo, se observa predominancia en el uso de heparina para la prevención y tratamiento de la obstrucción trombótica en el catéter de larga permanencia. Tal hecho puede ser atribuido a las características farmacológicas y por el bajo coste económico con relación a las demás posibilidades.

El manejo de catéter en paciente sometido al TCTH que desarrolla trombosis relacionada al catéter aún no está estandarizado. Las estrategias de tratamiento presentadas en la literatura consisten en terapia trombolítica, anticoagulación sistémica, remoción del catéter o la combinación de dos o más modalidades terapéuticas. Ya en paciente con enfermedad no hematológica y no sometido al TCTH que desarrolla trombosis relacionada al catéter, el tratamiento más utilizado es la combinación de heparina bajo peso molecular, seguido por administración de anticoagulante oral de tres a seis meses<sup>(17)</sup>.

La ocurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con neoplasias hematológicas se ha mostrado análogos las observadas en pacientes con tumores sólidos. Consabidamente con mayor riesgo de trombosis<sup>(18)</sup>. Un factor que parece predisponer a la trombosis es la leucocitosis<sup>(19)</sup>, hecho común en pacientes con enfermedades onco-hematológicas y sometidos al TCTH.

Una de las medicaciones frecuentemente utilizadas en las unidades de TCTH con la intención de precaver la trombosis intraluminal es la heparina. Sin embargo, ese medicamento puede inducir la trombocitopenia de cinco a 10 días después del inicio de la terapéutica<sup>(20)</sup>. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) puede ser desencadenada mismo con la utilización de pequeñas cantidades<sup>(21)</sup>. Otro agravante es que errores en la dosis pueden causar aumento en el riesgo de sangramiento<sup>(22)</sup>.

Sin embargo, la heparina posee un coste beneficio mejor con relación a otros medicamentos utilizados en la prevención de la obstrucción trombotica que poseen coste mayor, tal como la uroquinase<sup>(5)</sup>.

Un ECCR, duplo ciego, demostró que la alteplase cuando comparada a uroquinase, es más efectiva para realizar el desembarazo trombotico del catéter, después de un período de 120 minutos de instilación de la medicación<sup>(23)</sup>. La alteplase estimula la conversión del plasminogénio en plasmina, resultando en fibrinólisis local<sup>(24)</sup>. La eficacia de la alteplase en desatracar el catéter está relatada en la literatura entre 87 a 90%<sup>(25)</sup>.

Después de la confirmación de la obstrucción trombotica parcial o total del CVC se recomienda la infusión del agente fibrinolítico alteplase, en el desleimiento de 2 mg en 2 mL de solución salina, en cada lumen del catéter y aguardar por 30 minutos y, si necesario, repetir la dosis después de un período de seis a ocho horas<sup>(26)</sup>.

La uroquinase recombinante viene siendo estudiada como medicamento con potencial para el manejo de CVC obstruido en adultos. Ese medicamento parece tener mejor eficacia cuando comparada a alteplase, en los primeros 30 minutos, con media de desembarazo en los catéteres del 60% de los pacientes. Sin embargo, cuando llevado en consideración mayor intervalo de tiempo intralumen, la uroquinase recombinante se mostró menos efectiva que la alteplase<sup>(27)</sup>.

En un estudio, 74 pacientes con cáncer fueron evaluados en una cohorte prospectivo en cuanto a la seguridad y la efectividad de la estrategia de tratamiento de la trombosis relacionada al catéter. Para tal, se utilizó la daltaparina (heparina bajo peso molecular), seguida por el uso de warfarina oral por tres meses, sin la remoción del catéter. De acuerdo con los autores no fueron constatados nuevos episodios de tromboembolismo y los catéteres no fueron removidos<sup>(28)</sup>.

Un ECCR que envolvió 225 pacientes con cáncer, siendo la mayoría acometida por enfermedad hematológica, en uso del CVC, mostró que no hubo diferencia entre el grupo que recibió 1 mg de warfarina con relación al grupo que recibió placebo en la ocurrencia de trombosis sintomática. Una limitación del estudio fue la inesperada baja incidencia de trombosis, apenas 11 trombosis sintomáticas relacionadas al catéter<sup>(29)</sup>.

Sin embargo, el tratamiento de la obstrucción trombotica del catéter es preferible a su retirada, pues limita la interrupción de la terapia, reduce el trauma al paciente y apoca los costes. El coste estimado de la reinserción de nuevo dispositivo intravascular es de 850 a 1500 dólares, dependiendo del tipo del catéter, lo que generalmente excede el coste de la terapia trombotica para restaurar la permeabilidad del catéter<sup>(30)</sup>.

Además de las medidas relacionadas a la prevención y tratamiento de la obstrucción trombotica del CVC, se buscó identificar en los estudios analizados las atenciones que podrían ser adoptadas por la enfermería para el mantenimiento de la permeabilidad del CVC, siendo apenas citada la importancia del entrenamiento del equipo de enfermería. Ese hecho puede haber ocurrido, pues, la mayoría de los estudios evaluados es de autoría médica.

El uso del *flush* en catéter es una común para el mantenimiento de la permeabilidad del dispositivo, pero no hay en la literatura estudios que evalúen esta intervención<sup>(4)</sup>.

Se considera que el *flush* es la primera acción para precaver la formación de la fibrina y acúmulo residual de medicaciones en el lumen del catéter<sup>(31)</sup>. Todavía, es importante preservar la integridad del catéter durante el procedimiento de *flush*, para esto es necesario entender la relación entre el tamaño de la jeringa y la fuerza aplicada en lo embolo. En algunos casos la obstrucción del CVC es atribuida directamente a la técnica de infusión inadecuada, especialmente en lo que concierne a la ausencia o fallo del *flush* adecuado en las vías del dispositivo. Sin embargo, el procedimiento de desconexión inadecuada de los dispositivos del catéter sin el clampear previamente la vía manejada puede tener el mismo efecto<sup>(32)</sup>.

Una revisión sistemática identificó 17 estudios primarios y cinco directrices clínicas sobre el uso de *flush* de heparina, tapas de presión y otras intervenciones para el mantenimiento de la permeabilidad del CVC. Los estudios incluidos evaluaron pacientes que poseían CVC semi-implantado, independiente de la patología y edad. Los resultados demostraron que las evidencias del uso de *flush* de heparina, tapas de presión y otras intervenciones como el *flush* de uroquinase en la reducción de la obstrucción trombotica relacionada al CVC son oriundas de estudios primarios de baja calidad. De esa forma, los autores afirman que las evidencias disponibles son insuficientes para fundamentar la práctica clínica relacionada al mantenimiento de la permeabilidad del catéter<sup>(22)</sup>.

## Conclusiones

Entre los estudios que abordaron medidas de prevención, apenas el cohorte en la cual fue utilizada warfarina oral desde el día de la inserción del CVC apuntó resultado efectivo en la prevención de la obstrucción. Los demás estudios no evidenciaron diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento padrón y la intervención testada.

En cuanto a las medidas de tratamiento, tres estudios evidenciaron efectividad, siendo que uno apuntó

la eficacia del uso de estreptoquinase o uroquinase. Otro estudio demostró beneficio en el uso de la heparina bajo peso molecular y otro trató la obstrucción con heparina y uroquinase con éxito. Notase que la evolución de la pesquisa referente a la permeabilidad del CVC fue restricta, no acompañando la evolución de la terapia con TCTH, principalmente, en lo que conciernen a las atenciones de enfermería, visto que todos tratan de intervenciones medicamentosas, sin abordar los aspectos no medicamentosos.

A pesar de la busca amplia, la muestra lograda fue limitada. Sin embargo, se consideró importante la realización de este estudio, una vez que posibilitó la identificación de las publicaciones referentes al tópico de interés y el reconocimiento de espacios para proponer nuevos estudios que abarquen las especificidades de la clientela estudiada. Además de estos aspectos, se resalta el número reducido de estudios realizados por enfermeros, visto que el manoseo y manipulación del dispositivo intravascular son de responsabilidad prioritaria de estos profesionales, así como el mantenimiento de la permeabilidad del catéter.

Los resultados evidenciados indican la necesidad de la conducción de pesquisas para testar intervenciones de enfermería en la prevención de la obstrucción trombotica relacionada al catéter.

## Referencias

1. Santos CLT, Sawada NO, Santos JLF. A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. nov-dez 2011;19(6):1322-8.
2. Silveira RCCP, Braga FTMM, Garbin LM, Galvão CM. O uso do filme transparente de poliuretano no cateter venoso central de longa permanência. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. nov-dez 2010;18(6):1212-20.
3. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3665-75.
4. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin*. 2008 Nov-Dec;58(6):323-46. Epub 2008 Oct 29.
5. Solomon B, Moore J, Arthur C, Prince HM. Lack of efficacy of twice-weekly urokinase in the prevention of complications associated with Hickman catheters: a multicentre randomised comparison of urokinase versus heparin. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2379-84.
6. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Oncologist*. 2004;9(2):207-16.
7. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64.
8. Ursi ES, Galvão CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2006;14(6):124-31.
9. Melnik BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnik BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to Best practice*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. p. 3-24.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
11. Lagro SW, Verdonck LF, Borel IHR, Dekker AW. No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC) associated thrombosis in boné marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Nov;26(10):1103-6.
12. Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Pedicini V, Poretti D, Morengi E, et al. Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol*. 2006 Jan;81(1):1-4.
13. Horne MK, McCloskey DJ, Calis K, Wesley R, Childs R, Kasten-Sportes C. Use of heparin versus lepirudin flushes to prevent withdrawal occlusion of central venous Access devices. *Pharmacotherapy*. 2006 Sep;26(9):1262-7.
14. Drakos PE, Nagler A, Or R, Gillis S, Slavin S, Eldor A. Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer*. 1992 Oct 1;70(7):1895-8.
15. Haire WD, Lieberman RP, Edney J, Vaughan WP, Kessinger A, Armitage JO, et al. Hickman catheter-induced thoracic vein thrombosis. Frequency and long-term sequelae in patients receiving high-dose chemotherapy and marrow transplantation. *Cancer*. 1990 Sep 1;66(5):900-8.
16. Ulz L, Petersen FB, Ford R, Blakely W, Bennett C, Grimm M, et al. A prospective study of complications in Hickman right-atrial catheters in marrow transplant patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1990 Jan-Feb;14(1):27-30.
17. Karaby O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res*. 2004 Jul-Aug;32(4):429-35.
18. Falanga A, Barbui T, Rickles FR. Hypercoagulability and tissue factor gene upregulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Mar;34(2):204-10.

