

Trombólisis dirigida por catéter para pacientes con trombosis venosa profunda aguda en las extremidades inferiores: un metanálisis¹

Wang Li²
Zhang Chuanlin³
Mu Shaoyu⁴
Chao Hsing Yeh⁵
Chen Liqun²
Zhang Zeju⁶

Objetivos: evaluar estudios de series de casos y evaluar cuantitativamente los efectos de la trombólisis dirigida por catéter (TDC) y comparar la eficacia entre la TDC y anticoagulación en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) aguda de las extremidades inferiores para el tratamiento futuro. **Métodos:** se realizaron búsquedas en bases de datos relevantes, incluyendo PubMed, Embase, Cochrane, Ovid MEDLINE y Scopus hasta enero de 2017. Los criterios de inclusión se aplicaron a pacientes seleccionados con TVP aguda de extremidad inferior tratados con TDC o comparados con TDC y anticoagulación. En estudios de series de casos, las estimaciones agrupadas de los resultados de eficacia para la tasa de patencia, la lisis completa, la retrombosis y el síndrome posttrombótico (SPT) se calcularon a través de los estudios. En estudios que compararon la TDC con la anticoagulación, se calculó el resumen de las razones de posibilidades (RP). **Resultados:** 25 artículos (seis que comparan TDC con anticoagulación y 19 series de casos) que incluyeron 2254 pacientes quienes cumplieron los criterios de elegibilidad. En los estudios de series de casos, los resultados agrupados fueron: tasa de patencia 0,87 (IC 95%: 0,85; 0,89), lisis completa 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,75), retrombosis 0,11 (IC 95%: 0,06; 17,0), SPT 0,10 (IC 95%: 0,08; 0,12). Seis estudios que compararon los resultados de eficacia entre la TDC y anticoagulación mostraron que la TDC se asoció con una reducción de SPT (RP 0,38; IC 95%: 0,26; 0,55; $p < 0,0001$) y una mayor tasa de patencia (RP 4,76; IC 95%: 2,14; 10,56; $p < 0,0001$). **Conclusión:** los pacientes con TVP aguda de extremidad inferior que reciben TDC se asocian con una menor incidencia de SPT y una mayor incidencia de tasa de patencia. En nuestro metanálisis, la TDC es un tratamiento efectivo para pacientes con TVP aguda de extremidad inferior.

Descriptores: Trombose Venosa profunda de la Extremidad Superior; Trombose de la Vena; Eficacia; Metaanálisis.

¹ Apoyo financiero del First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University Hospital, China, proceso HLJJ 2016-01.

² MSc, Enfermero, School of Nursing, Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China.

³ MSc, Enfermero, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China.

⁴ Professor, School of Nursing, Chongqing Medical University, Chongqing, Chongqing, China.

⁵ PhD, Profesor, School of Nursing, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Estados Unidos de América.

⁶ MSc, Enfermero, School of Nursing, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, Chongqing, China.

Cómo citar este artículo

Wang L, Zhang CL, Mu SY, Ch Yeh, Chen LQ, Zhang ZJ. Catheter-directed thrombolysis for patients with acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2018;26:e2990. [Access   ]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2309.2990> mes día año

URL

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) en la extremidad inferior es una enfermedad vascular común. La TVP no solo causa una gran influencia en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, sino que también representa una importante carga de enfermedad clínica y económica en los sistemas de cuidados de salud⁽¹⁾. La incidencia anual de la TVP en la pierna está entre 48 y 182 por 100.000 en la población⁽²⁾. A medida que la población envejece, la incidencia de la TVP aumenta constantemente⁽³⁾. La TVP puede complicarse por una embolia pulmonar (EP) a corto plazo y puede causar el síndrome postrombótico (SPT) a largo plazo, que puede afectar negativamente la calidad de vida⁽²⁾.

Los objetivos del tratamiento para la TVP aguda de extremidad inferior son prevenir la EP y reducir la incidencia de SPT⁽⁴⁾. El tratamiento convencional con anticoagulantes está dirigido principalmente a la prevención de la EP y TVP recurrente⁽⁵⁾, sin embargo, más de la mitad de los pacientes con TVP han desarrollado algún grado de SPT en seguimiento posterior a la terapia⁽⁶⁾. Las medias de compresión elásticas también fueron recomendadas en la 9ª edición: Guías del Colegio Americano de Médicos del Tórax, Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia [American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines] para pacientes con TVP para prevenir el SPT⁽⁷⁾, sin embargo, recientemente, un metanálisis (seis ensayos de control aleatorios que incluyeron 1462 pacientes) mostró que las medias elásticas de compresión no son capaces de prevenir el SPT⁽¹⁾. Debido a la efectividad limitada de la terapia de anticoagulantes para la TVP, la trombólisis dirigida por catéter (TDC) ha sido desarrollada por radiólogos intervencionistas como un tratamiento agresivo para la TVP desde 1994⁽⁸⁾. Aunque la TDC ha sido sugerida por el Colegio Americano de Médicos del Tórax en la, Terapia Antitrombótica para la Enfermedad del Tromboembolismo Venoso (TEV): Guía de la Revista CHEST⁽⁶⁾ [Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST guideline and Expert Panel Report] publicado en 2016, la evidencia para apoyar la TDC frente la TVP es limitada. Con el fin de evaluar la evidencia para apoyar la TDC frente la TVP.

El propósito de este metanálisis fue (1) evaluar estudios de series de casos y evaluar cuantitativamente los efectos de la TDC y (2) comparar la eficacia entre la TDC y anticoagulación en pacientes con TVP aguda de las extremidades inferiores para tratamiento en el futuro.

Seguimos el enunciado de Elementos de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis (siglas en inglés de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA) para reportar este metanálisis⁽⁹⁾.

Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó usando Ovid MEDLINE (1946 a enero de 2017), PubMed (31 de enero de 2017), Embase (1974 a enero de 2017), Cochrane Library (2016) y Scopus (1960 a enero de 2017). La lógica booleana (en inglés) se usó con términos de búsqueda que incluyen: ("*catheter-directed thrombolysis*" OR "*catheter-directed therapy*" OR "*catheter-directed treatment*") AND ("*deep vein thrombosis*" OR "*venous thromboembolism*"). Se identificaron estudios adicionales a través de la lista de referencias de los artículos seleccionados que fueron revisados. El programa de computador Endnote se utilizó para manejar las citas obtenidas a través de la búsqueda en la base de datos.

Dos autores (Wang y Zhang) establecieron independientemente la elegibilidad para el estudio; cualquier diferencia en la opinión sobre la elegibilidad se resolvió mediante discusión o consultando al autor correspondiente (Mu) y al equipo de investigación. Todos los resúmenes fueron revisados utilizando los criterios de inclusión y exclusión para limitar la selección de los estudios considerados para el metanálisis. Los estudios tenían que cumplir los siguientes criterios (1) estudios sobre la TDC para tratar la TVP aguda de extremidad inferior o estudios que comparaban la TDC más anticoagulación con anticoagulación sola; (2) fueron elegibles los ensayos clínicos aleatorios (ECA), los estudios comparativos no aleatorizados y los estudios de series de casos; (3) estudios que informaron los datos en uno o más resultados del estudio (SPT, lisis completa, tasa de patencia, TVP recurrente); (4) los pacientes tenían ≥ 18 años de edad; (5) tamaño de muestra ≥ 10 pacientes; (6) artículos publicados en estudios de inglés revisados por pares. Los estudios se excluyeron si eran (1) estudios irrelevantes para TDC; (2) estudios que informan TVP crónica o superior; (3) estudios que no proporcionaron datos útiles; (4) estudios de informes de casos o artículos duplicados.

Los datos fueron extraídos de todos los estudios incluidos por dos revisores independientes. Los desacuerdos sobre la discrepancia se resolvieron consultando al autor correspondiente. Se extrajeron el primer autor, año de publicación, diseño del estudio, región, edad media, proporción de hombres y mujeres, método de tratamiento, agente trombolítico, resultados de efectividad (SPT, lisis completa, tasa de patencia, TVP recurrente), el tiempo de seguimiento y método de diagnóstico de la TVP.

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de forma independiente por dos investigadores (Wang and Zhang). La calidad de los estudios de ensayos clínicos aleatorios (ECA) incluidos se evaluó mediante el uso de la escala de Jadad, los elementos de calidad evaluados

fueron los siguientes: descripción de aleatorización en los estudios (2 puntos), cegamiento (2 puntos) e información de deserción (1 punto). Las puntuaciones ≤ 2 se dividen en literatura de baja calidad y ≥ 3 se dividen en literatura de alta calidad⁽¹⁰⁾. Todos los estudios comparativos no aleatorizados y series de casos incluidos fueron evaluados por la Escala de Newcastle-Ottawa (ENO)⁽¹¹⁾. La calidad de un estudio se juzgó en la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación de los resultados. La alta calidad se juzgó si los estudios recibieron una estrella en cada dominio.

Los resultados de eficacia incluyeron la aparición de SPT, la tasa de lisis completa, la tasa de patencia y la retrombosis.

- (1) La aparición de SPT se diagnostica mediante la escala de Villalta, que incluye cinco síntomas (dolor, calambres, pesadez, parestesia y prurito) y seis signos clínicos (edema pretibial, induración cutánea, hiperpigmentación, enrojecimiento, ectasia venosa y dolor durante la compresión de la pantorrilla). Cada signo/síntoma se clasifica en 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado) o 3 (grave) y los puntos se suman para obtener una puntuación total: 0–4 sin SPT; 5–14 SPT leve/moderado; 15 o más, o presencia de úlcera severa⁽¹²⁾.
- (2) El porcentaje de trombólisis se definió como Grado I ($\leq 50\%$); Grado II (50–90%) y Grado III (trombólisis completa)⁽¹³⁾.
- (3) La tasa de patencia es el porcentaje (0–100%) de patencia postratamiento. La patencia se definió como recuperada cuando se produjeron los siguientes hallazgos: Flujo en la vena ilíaca y femoral, compresibilidad de la vena y ausencia de obstrucción venosa funcional⁽¹⁴⁾.
- (4) Retrombosis se define como la TVP comprobada por imágenes que involucran un nuevo segmento venoso o un segmento venoso previamente involucrado para el cual se ha obtenido una mejoría sintomática y de imágenes en un paciente con al menos un episodio previo de TVP⁽¹⁵⁾.

Utilizamos el programa de computador Stata 12.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EE. UU.) para realizar el metanálisis. Los datos sobre los resultados de eficacia en los estudios de series de casos fueron proporciones agrupadas y los datos en ECA o estudios comparativos no aleatorizados se extrajeron para calcular razones de posibilidades (RP) e intervalos de confianza (IC) de 95% asociados. Todos los metanálisis se realizaron utilizando modelos de efectos fijos y aleatorios. La prueba Q de Cochran y el índice I^2 fueron estadísticas calculadas para proporcionar información sobre la heterogeneidad entre los estudios. Un índice $I^2 < 25\%$ se consideró como baja heterogeneidad, y un índice $I^2 > 50\%$ se consideró como una alta heterogeneidad, de acuerdo con el método

sugerido por Higgins et al.⁽¹⁶⁾ El sesgo de publicación se examinó usando la prueba de asimetría de regresión de Egger⁽¹⁷⁾ y la prueba de correlación de rango ajustada de Begg⁽¹⁸⁾. Además, realizamos análisis de subgrupos basados en el agente trombolítico y el diseño del estudio. Se realizaron varios análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de nuestros hallazgos. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas.

Resultados

Después de las búsquedas en la base de datos, se recuperaron 1.684 artículos y se identificaron otros 12 artículos potenciales a partir de las citas. En total, nuestras búsquedas electrónicas identificaron 734 citas únicas luego de la eliminación de publicaciones duplicadas mediante la selección de los títulos y resúmenes del estudio. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se consideraron 25 artículos para nuestro metanálisis, de los cuales 19 estudios de series de casos^(19–37) integrando a 1647 pacientes y otros seis estudios^(14,38–42) que compararon la TDC con anticoagulación con 607 pacientes cumplieron con los criterios de elegibilidad. El proceso de abstracción de datos se muestra en la Figura 1.

Seis estudios de comparación que incluyen 4 ECA^(14,39–41) y 2 estudios comparativos no aleatorizados^(38,42), diecinueve estudios de series de casos que incluyen 9 estudios prospectivos^(19–22,25–26,28,30,33) y diez estudios retrospectivos^(23–24,27,29,31–32,34–37) todos fueron publicados en revistas revisadas por pares. Excepto un estudio⁽³²⁾ que no describió el método de diagnóstico de la TVP, los otros confirmaron la presencia de TVP usando ultrasonografía dúplex o venografía. Cuando se realizó la TDC, se infundió activador de plasminógeno tisular recombinante (AP-tr), uroquinasa, alteplasa o Retavase. Las características de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1.

El metanálisis de estudios que compararon la TDC con un grupo de anticoagulación:

- (1) SPT: cuatro estudios^(38,40–42) informaron datos de SPT. Los datos agrupados mostraron que los pacientes tratados con TDC tuvieron una reducción significativa de la aparición de SPT (RP 0,38; IC 95%: 0,26–0,55; $p < 0,0001$). (Figura 2)
- (2) Tasa de patencia: los datos agrupados de cinco estudios elegibles^(14,38–40,42) sugirieron que el grupo de TDC tenía una tasa significativamente mayor de tasa de patencia de 6 meses que el grupo de anticoagulación (RP 4,76; IC 95%: 2,14–10,56; $p < 0,0001$). (Figura 2)
- (3) Retrombosis: Dos estudios informaron resultados de retrombosis^(40,42) y los resultados agrupados mostraron que no se revelaron diferencias significativas entre la TDC y el grupo de anticoagulación (RP 0,55; IC 95%: 0,04–5,42; $p > 0,05$).

Tabla 1- características de los estudios incluidos en este metanálisis extraído de las bases de datos Ovid MEDLINE, 1946-2017; PubMed, 2017; Embase, 1974-2017; Cochrane Library, 2016; Scopus, 1960-2017, Chongqing, China, 2016-2017

Estudio	Diseño	Región	Edad Media (años)	Masculino/ Femenino (No)	Método de tratamiento (No)	Agente Trombolítico	Resultados	Seguimiento	Método de diagnóstico TYP ¹
Estudios que comparan TDC* con anticoagulación									
AbuRahma et al. 2001	Prospectivo	EE.UU.	47	21/30	TDC* + AA [†] (18) vs. AA [†] (33)	uroquinasa AP-tr	complicaciones mayores, SPT [‡] , tasa de patencia	5 años	imagen venosa dúplex / flebografía iliofemoral
Eisharawy et al. 2002	ECA	Egipto	46	11/24	TDC* + AA [†] (18) vs. AA [†] (17)	estreptoquinasa	SPT [‡] , Lisis completa	6 meses	venografía ascendente dúplex color
Enden et al. 2012	ECA, multicéntrico	Noruega	52	119/70	TDC* + AA [†] (90) vs. AA [†] (99)	alteplasa	Complicaciones, Tasa de patencia SPT [‡] , TYP ¹ recurrente	2 años	ultrasonido de rutina, o por venografía o TC
Enden et al. 2009	ECA, multicéntrico	Noruega	52	64/39	TDC* + AA [†] (50) vs. AA [†] (53)	alteplasa	patencia iliofemoral, obstrucción venosa,	6 meses	ultrasonido de rutina, o por venografía o TC
Haig et al. 2016	ECA	Noruega	52	110/66	TDC* + AA [†] (87) vs. AA [†] (89)	alteplasa	SPT [‡] , CDV [§]	5 años	ultrasonido de rutina, o por venografía o TC
Lee et al. 2013	Retrospectivo	EE.UU.	53	27/26	TDC* + AA [†] (27) vs. AA [†] (26)	uroquinasa	Tasa de patencia, Complicaciones, SPT [‡] , Función venosa	15 meses	Venografía por ultrasonido
Estudios de series de casos sin un grupo de comparación									
Bækgaard et al. 2010	Prospectivo	Dinamarca	29	23/78	TDC* (101)	AP-tr	Reflujo venoso, SPT [‡] , retrombosis, Tasa de patencia □ mortalidad	6 años	ultrasonografía
Bjarnason et al. 1997	Prospectivo	EE.UU.	47	27/50	TDC* (77)	uroquinasa	Complicación □ mortalidad, Tasa de patencia	5 años	Ultrasonido dúplex
Broholm et al. 2011	Prospectivo	Dinamarca	31	24/85	TDC* (109)	AP-tr	SPT [‡] , CDV [§] , reflujo venoso	6 años	ultrasonido
Casella et al. 2007	Prospectivo	Brasil	4/14	NR	TDC* (18)	AP-tr	Lisis completa, retrombosis, Sangrado, reflujo venoso	1 año	escaneo dúplex
Du et al. 2015	Retrospectivo	China	59	207/220	TDC* (427)	uroquinasa	Lisis completa, tasas de patencia, SPT [‡] , Complicación	2 años	ultrasonido o angiografía por sustracción digital
Duan et al. 2015	Retrospectivo	China	65	49/57	TDC* (106)	uroquinasa	Complicación, retrombosis, Tasa de patencia	2 años	venografía convencional
Engelberger et al. 2014	Prospectivo	Suiza	46	35/52	TDC* (87)	AP-tr	SPT [‡] , patencia, Complicación, retrombosis, Lisis completa	1 año	Sonografía dúplex
Fiengo et al. 2015	Prospectivo	Reino Unido	35	NR	TDC* (24)	uroquinasa	Lisis completa, SPT [‡] , reflujo venoso, Complicación,	2 años	Ultrasonido Doppler

(continúa...)

Tabla 1 - continuación

Estudio	Diseño	Región	Edad Media (años)	Masculino/ Femenino (No)	Método de tratamiento (No)	Agente Trombolítico	Resultados	Segui- miento	Método de diagnóstico TVP ¹
Jackson et al. 2005	Retrospectivo	EE.UU.	NR [□]	14/14	TDC* (28)	uroquinasa Retavase AP-tr	Lisis completa, tasa de patencia, Mortalidad	15 meses	ultrasonido
Köbel et al. 2007	Prospectivo	Suecia	31	11/26	TDC* [□] stent (37)	alteplasa	Complicación Patencia	27 meses	Venografía Escáner Doppler color
Li et al. 2015	Retrospectivo	China	46	93/173	TDC* (266)	uroquinasa	Sangrado, complicación, Lisis completa	NR [□]	venografía por tomografía computarizada o ultrasonido Doppler
Manninen et al. 2012	Prospectivo	Finlandia	48	26/30	TDC* (56)	uroquinasa	Complicación, Lisis completa, Patencia, SPT [‡] , mortalidad	3.5 años	Venografía por ultrasonido
Park et al. 2008	Retrospectivo	Corea	55	10/24	TDC* (34)	uroquinasa	Lisis completa, reaparición, SPT [‡] , complicación, mortalidad	16 meses	escaneo dúplex venografía computarizada
Protack et al. 2007	Retrospectivo	EE.UU.	48	27/42	TDC* (69)	AP-tr	Retrombolisis, Lisis completa, Mortalidad	2.1 años	NR [□]
Sharifi et al. 2013	Prospectivo	EE.UU.	52	19/14	TDC* (33)	AP-tr	Lisis completa, mortalidad, complicación	22 meses	Imagen venosa dúplex
Sillesen et al. 2005	Retrospectivo	Dinamarca	31	7/38	TDC* (45)	alteplasa	Complicación, reflujo venoso, retrombolisis	1 año	Ultrasonido Doppler
Strijkers et al. 2012	Retrospectivo	Alemania	42	18/19	TDC* (37)	uroquinasa AP-tr	Tasa de patencia, Lisis completa, Complicaciones, retrombolisis,	1 año	Sonografía dúplex
Warner et al. 2013	Retrospectivo	EE.UU.	43	9/23	TDC* + stent (32)	alteplasa	Complicación, tasa de patencia	29 meses	Ultrasonografía venosa dúplex
Xue et al. 2014	Retrospectivo	China	64	25/36	TDC* + stent (61)	uroquinasa	Patencia, mortalidad, SPT [‡] , Complicación	5 años	dúplex

¹TVP=trombosis venosa profunda; *TDC=trombolisis dirigida por catéter; †AA=agentes antiplaquetarios/anticoagulación; ‡SPT=síndrome postrombótico; §CDV=calidad de vida; □NR=no reportado

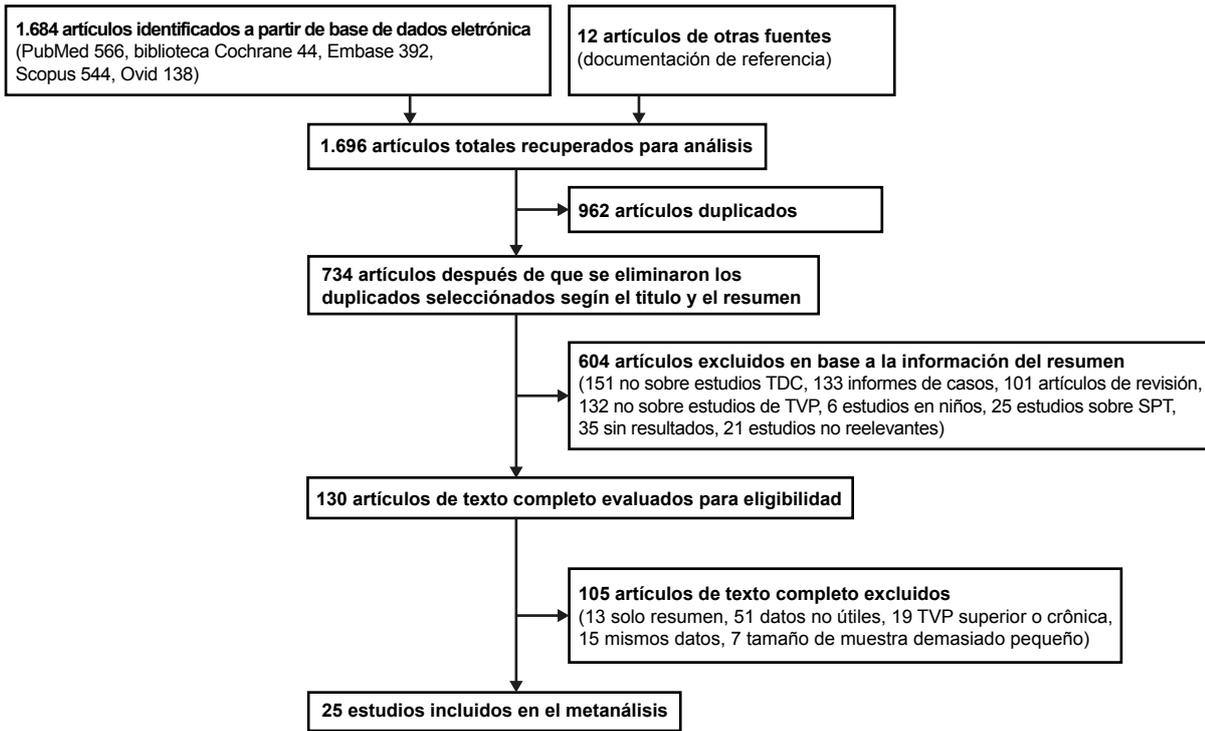


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección del estudio

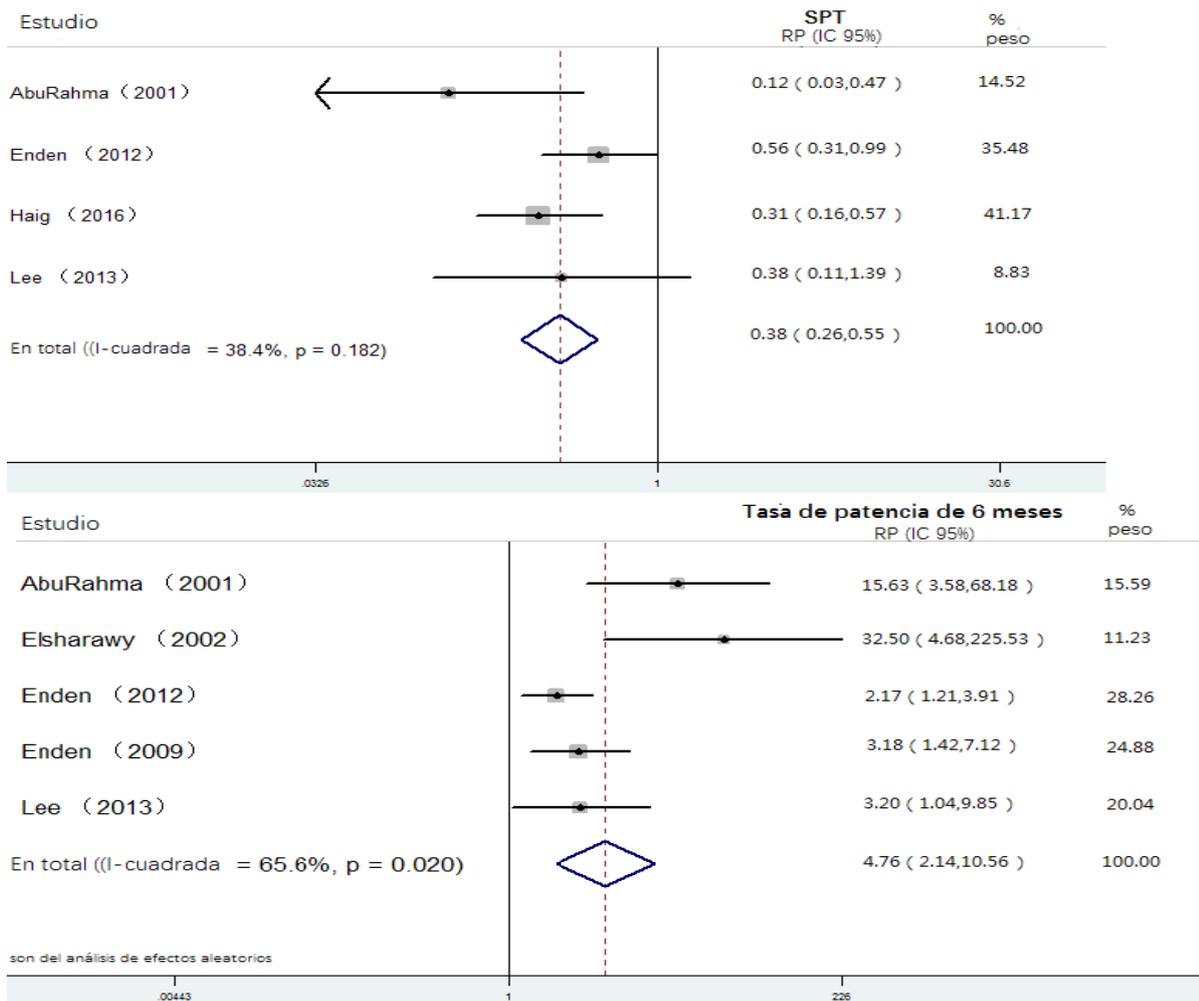


Figura 2: El diagrama de bosque muestra SPT agrupados, tasa de patencia después de TDC e IC de estudios de TDC con un grupo de comparación

El metanálisis de estudios de series de casos en la TDC:

- (1) (1) SPT: 8/19 (menos de la mitad) estudios^(19,21,23,25-26,30-31,37) reportaron resultados de SPT que indican una baja incidencia de SPT después de la TDC. La tasa de SPT después de la TDC varió de 8% a 21%. La tasa de SPT agrupada fue de 0,10 (0,08–0,12) e I^2 fue del 10,0% ($p=0,353$) lo que indicó baja heterogeneidad.
- (2) (2) Tasa de patencia: Entre los 12 estudios^(19-20,23-25,27-28,30,35-37), se eliminó un estudio⁽²⁰⁾ porque no hubo una tasa de patencia total, pero se informó la patencia de la vena ilíaca o femoral sola. La tasa de patencia después de la TDC varió de 70% a 92%. La Figura 3 mostró que la tasa de patencia agrupada fue de 0,87 (0,85–0,89), la I^2 fue del 42,0% ($p=0,055$) lo que indica heterogeneidad moderada. La tasa de patencia se

redujo de acuerdo con la duración del seguimiento, por ejemplo, 89% a 1 año, 86% a los 2 años y 82% después del seguimiento de 2 años.

- (3) Lisis completa: Once estudios^(22-23,25-27,29-33,35) reportaron la tasa de lisis completa, lo que indica los resultados iniciales de la trombólisis. La lisis completa varió del 16% al 95% después de la TDC. Los datos agrupados mostraron que los pacientes con TDC que fueron tratados tuvieron una lisis completa moderada 0,58 (0,40–0,75). Se detectó una alta heterogeneidad ($I^2 = 0,978$, $p=0,000$) para los estudios incluidos (Figura 4).
- (4) Retrombosis: Entre nueve estudios^(19,22-23,25,30-32,34-35), se excluyó un estudio⁽³⁴⁾ debido a cero eventos de retrombosis reportados. La retrombosis ocurrió en las primeras semanas o años posteriores durante el seguimiento.

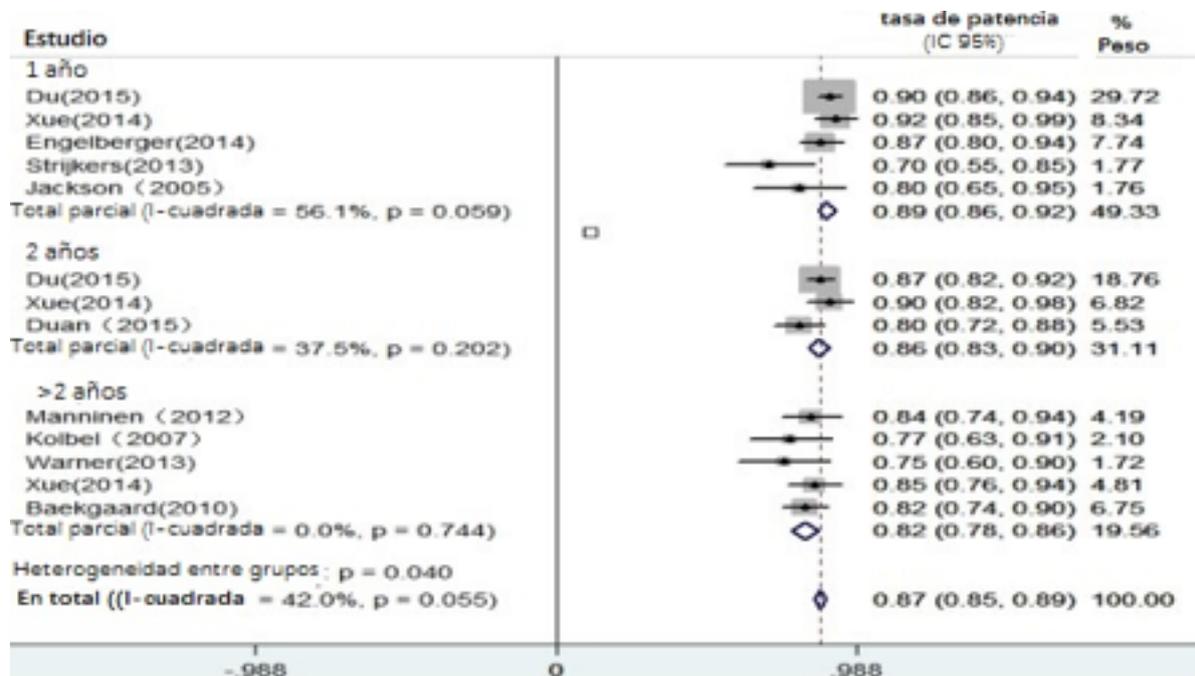


Figura 3: El diagrama de bosque muestra la tasa de patencia agrupada después de la TDC e IC de estudios informados por tiempo

La tasa de retrombosis varió de 3% a 30% después de la TDC. Los resultados agrupados de la retrombosis fueron de 0,11 (0,06–0,17), la I^2 fue del 78,4% ($p=0,000$) lo que indica una alta heterogeneidad.

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar los resultados de los estudios de series de casos por diseño de estudio y el uso de diferentes agentes trombolíticos. Para la tasa de patencia, los estudios prospectivos fueron ligeramente más bajos que los estudios retrospectivos. Por el contrario, la tasa de lisis completa y SPT fueron ligeramente superiores en los estudios prospectivos que en los estudios retrospectivos. En cuanto a la

retrombosis, presentó una mayor diferencia entre los diferentes diseños de estudio. Los análisis de subgrupos estratificados por agente trombolítico mostraron que la uroquinasa tenía una mejor tasa de patencia y una menor incidencia de SPT. La lisis completa y la tasa de retrombosis fueron más altas en más de 2 estudios con agentes trombolíticos.

Al evaluar los ECA por puntaje de Jadad, los cuatro ECA tuvieron una descripción adecuada para la aleatorización, y mostraron una evaluación ciega de los resultados. La información fue proporcionada en todas los ECA. Por lo tanto, cuatro ECA^(14,39-41) fueron en general de

alta calidad (Apéndice 1). Todos los no ECA y los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala Newcastle-Ottawa, los 12 estudios^(19-23,25,28,31-32,34-35,38) fueron en general de alta calidad. Tres estudios^(26,29,37) tuvieron resultados presentes al inicio del estudio y dos estudios^(26,33) no tuvieron una evaluación de los resultados. Al mismo tiempo, cinco estudios^(24,27,30, 36,42) no tuvieron un seguimiento adecuado y un estudio⁽²⁹⁾ no tuvo informe de la duración del seguimiento. Estos

nueve estudios^(24,26-27,29-30,33,36-37,42) fueron generalmente de baja calidad.

Se realizó un sesgo de publicación significativo solo en la tasa de patencia de los estudios de series de casos: prueba de Begg ($p=0,001$), prueba de Egger ($p=0,001$). No se realizó ningún sesgo de publicación para la lisis completa. No se detectaron evaluaciones de sesgo de publicación en otros dos puntos finales (retrombosis, SPT) debido al número limitado de estudios implicados⁽⁴³⁾.

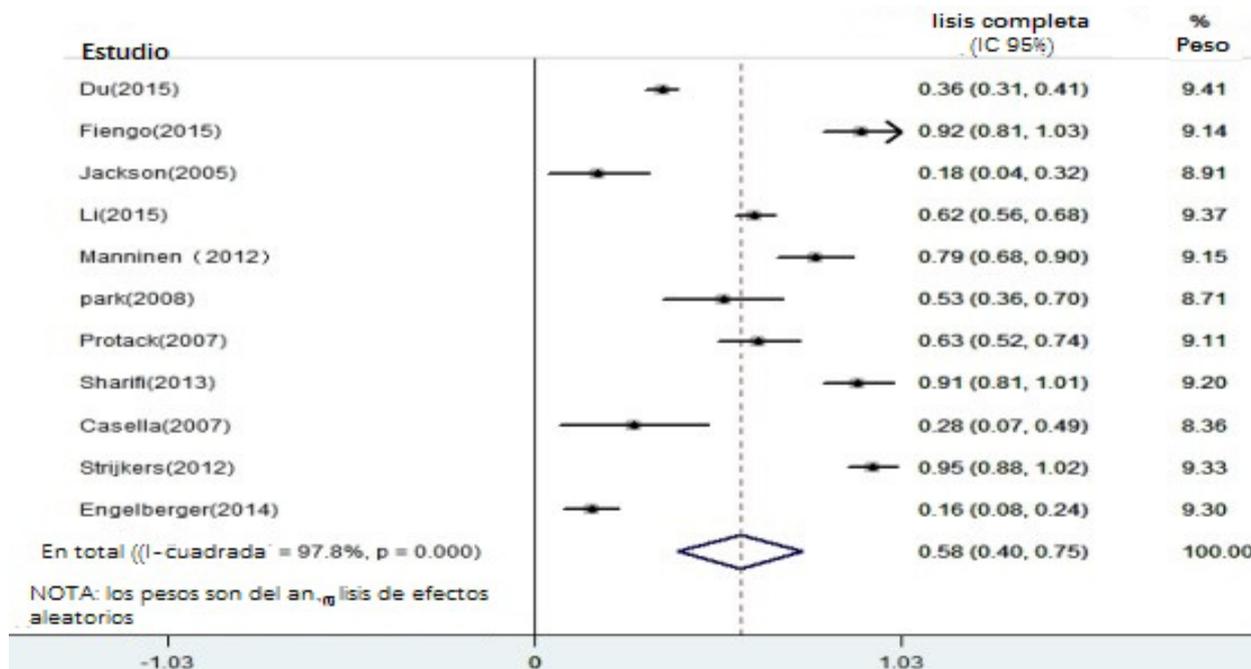


Figura 4: El diagrama de bosque muestra la tasa de lisis completa agrupada después de la TDC y los IC de los estudios reportados

Discusión

El tratamiento de la TVP incluye terapia anticoagulante, trombólisis farmacológica (trombólisis sistémica, trombólisis dirigida por flujo, trombólisis dirigida por catéter), trombectomía mecánica percutánea, trombectomía quirúrgica y fisioterapia (medias de compresión). La recomendación preliminar sobre el tratamiento de la TVP aguda de extremidad inferior es la TDC como terapia de primera línea^(4,44). Una guía reciente de la terapia antitrombótica para la enfermedad de TEV todavía sugiere que los pacientes con TVP aguda de extremidad inferior tienen más probabilidades de beneficiarse eficazmente de la TDC⁽⁶⁾. Sin embargo, es evidente que son de baja calidad y necesitan de más estudios para autenticarse. En general, la mayoría de los estudios sobre terapia de TDC para pacientes con TVP fueron series de casos sin grupos de control. Nuestro metanálisis, que incluye 6 estudios comparativos y 19 no comparativos, mostró que el TDC se asoció con una buena eficacia en pacientes con TVP aguda de las extremidades inferiores.

El SPT es un trastorno crónico que se desarrolla en 25-50% de los pacientes después de TVP⁽⁴⁵⁾, por lo que la prevención de SPT es crucial. En nuestro metanálisis de estudios no comparativos, 8/19 estudios registraron SPT durante el seguimiento, SPT se produjo en menos de la mitad de los estudios y una tasa baja de agrupación de SPT de 0,10 (IC 95%: 0,08-0,12) podría indicar que la TDC tiene un alto valor para prevenir SPT. Los metanálisis ya evaluaron la eficacia del TDC con un pequeño número de estudios incluidos. En 2012, una investigación⁽⁴⁶⁾ encontró una reducción significativa en el riesgo de SPT cuando se comparó el TDC con la anticoagulación sistémica con dos estudios incluidos. En 2015, otra investigación⁽⁴⁷⁾ encontró el mismo resultado de una reducción significativa en el riesgo de SPT que compara TDC más anticoagulación con anticoagulación sola con dos estudios incluidos. Encontramos los mismos resultados en cuatro estudios incluidos, que muestran TDC con una reducción significativa de SPT en comparación con la anticoagulación.

Nuestros análisis agrupados de estudios no comparativos han demostrado que los pacientes con TVP

aguda de extremidad inferior después de la TDC tenían una tasa de patencia alta, lo que indica la eficacia del tratamiento con TDC. Los resultados agrupados de cinco estudios de comparación incluidos fortalecen el grupo de TDC con una tasa de patencia significativamente más alta que el grupo de anticoagulación. Un metanálisis previo⁽⁴⁸⁾ que reunió ocho ECA en China sugirió que la tasa de eficacia del TDC para el tratamiento de la TVP aguda en las extremidades inferiores fue significativamente mayor que la de la trombólisis venosa superficial. Se pensó que la razón era que los fármacos trombolíticos pueden ser directamente activos en el sitio de trombólisis para maximizar la activación del plasminógeno y disolver eficazmente el trombo. La tasa de patencia disminuyó gradualmente de 1 año a 2 años y más de 2 años. La investigación existente mostró que la patencia venosa estaba directamente relacionada con el desarrollo de SPT⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾.

El resultado agrupado de la lisis completa fue de 0,58 (IC 95%: 0,40-0,75). La Sociedad de Radiología Intervencional sugirió umbrales de eficacia para la eliminación del trombo endovascular para TVP: se sugirió un valor umbral superior al 80% para la eliminación de más del 50% del trombo⁽⁵¹⁾. Sin embargo, el umbral sugerido para la eliminación de todos los trombos no está claro. La alta heterogeneidad significativa observada en nuestro trabajo puede variar en los diseños de estudio y el tamaño de muestra entre los estudios. Un metanálisis de 11 ensayos de anticoagulación aleatorizados mostró que el problema del trombo residual después del tratamiento inicial con TVP se correlacionaba fuertemente con el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente (TEV)⁽⁵²⁾.

En nuestro metanálisis de estudios no comparativos, ocho estudios agrupados tuvieron una mayor tasa de retrombosis que la trombosis recurrente temprana en 20 estudios observados en las guías para el tratamiento de la TVP de las extremidades inferiores con el uso de la eliminación endovascular del trombo⁽⁵¹⁾. La discrepancia puede ser causada por los diferentes grados de problema residual del trombo. En la TVP recurrente no se encontraron diferencias apreciables entre la TDC y los grupos con anticoagulación exclusiva de nuestro metanálisis de dos estudios incluidos. Otro ensayo de TORPEDO (siglas en inglés de Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion)⁽⁵³⁾ encontró una reducción significativa en la TEV recurrente cuando se comparó la intervención endovenosa percutánea más la anticoagulación con la anticoagulación sola. Por lo tanto, se necesitan más ensayos controlados para detectar la incidencia de retrombosis para diferentes tratamientos de la TVP.

Nuestros análisis de subgrupos presentaron una mayor diferencia en la retrombosis entre los estudios prospectivos y retrospectivos: la retrombosis en estudios retrospectivos fue 4 veces mayor que en estudios prospectivos. Las razones para explicar el resultado fueron las siguientes: en estudios de laboratorio retrospectivos originales (1) la hipercoagulabilidad, un factor de riesgo conocido de la TVP recurrente, se mostró en un tercio de todos los pacientes⁽³¹⁾, (2) la demora en la colocación del stent se consideró la razón principal de la retrombosis temprana⁽³⁵⁾. Los análisis de subgrupos estratificados por agente trombolítico mostraron que la uroquinasa tenía mejor eficacia que dos o más agentes trombolíticos combinados. Además, investigaciones existentes informan que la uroquinasa es ampliamente utilizada en China por ser de precio más bajo⁽³⁷⁾.

Se deben reconocer varias limitaciones al interpretar los hallazgos de nuestro metanálisis. En primer lugar, casi la mitad de los estudios fueron retrospectivos, por lo que el sesgo de recuerdo no se puede descartar. En segundo lugar, algunos datos (tasa de patencia) disponibles para el análisis estaban sujetos a sesgo de publicación porque es probable que los resultados positivos con la TDC tiendan a publicarse. Por último, solo se incluyeron los estudios en inglés revisados por pares, se ignoraron las revistas que no estaban en inglés.

Sin embargo, nuestro estudio también tiene fuerza. Esto se debe a que hacemos un análisis exhaustivo de los resultados de eficacia del tratamiento de la TDC, incluidos los estudios de comparación y los estudios no comparativos, que pueden proporcionar evidencia disponible sobre la evaluación de la TDC.

En conclusión, nuestro metanálisis indica que el uso de la TDC se asocia con una incidencia reducida de SPT y una alta incidencia de tasa de patencia, pero una eficacia poco clara de la retrombosis en pacientes con TVP. La uroquinasa es el agente trombolítico más recomendado para la TDC. La TDC fármaco-mecánica, la TDC acelerada por ultrasonido o combinados con otra tecnología de asistencia son consideraciones serias para expandir las ventajas de la TDC. Además, se necesitan ECA mucho mejor diseñados para aclarar y mejorar la eficacia y la seguridad del tratamiento con la TDC.

Referencias

1. Subbiah R, Aggarwal V, Zhao H, Kolluri R, Chatterjee S, Bashir R. Effect of compression stockings on post thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2016; 3(6):e293-300. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30017-5.

2. Khanbhai M, Hansrani V, Burke J, Ghosh J, McCollum C. The early management of DVT in the North West of England: A nation-wide problem? *Thromb Res.* 2015; 136(1):76-86. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.024.
3. Di Nisio M, N. van Es, Buller HR, Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063): 3060-73. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
4. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2012;55(5):1449-62. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.081.
5. Ng TT, Sigman M, Weaver FA. Basic data related to thrombolytic therapy for acute venous thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):1039-44. doi: 10.1016/j.avsg.2013.12.002.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
8. Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology.* 1994. 191(2):487-94. doi: 10.1148/radiology.191.2.8153327.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7): e1000100. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
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;17(1):1-12. PMID: 8721797.
11. Wells G.A. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2012 [cited Jun 13, 2016]; Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
12. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. *Br J Haematol.* 2006; 134(4):357-65. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06200.x.
13. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology.* 1999;211(1):39-49. doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap4739.
14. Enden T, Klow NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsahl G, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1268-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03464.x.
15. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS, et al. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001;110(7): 515-9. PMID: 11343664.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.
17. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109): 629-34. PMID: 9310563.
18. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50(4):1088-101. PMID: 97786990.
19. Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jorgensen M, Jensen LP. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(1):112-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.09.015.
20. Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, Nazarian GK, Dietz CA Jr, Caldwell MD, et al. Iliofemoral Deep Venous Thrombosis: Safety and Efficacy Outcome during 5 Years of Catheter-directed Thrombolytic Therapy. *J Vasc Intervent Radiol.* 1997;8(3): 405-18. PMID: 9152914.
21. Broholm R1, Sillesen H, Damsgaard MT, Jørgensen M, Just S, Jensen LP, et al. Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg.* 2011;54(6 Suppl): 18S-25S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.06.021.
22. Casella IB, Presti C, Aun R, Benabou JE, Puech-Leão P. Late results of catheter-directed recombinant tissue plasminogen activator fibrinolytic therapy of iliofemoral deep venous thrombosis. *Clinics. (Sao Paulo)* 2007;62(1):31-40. PMID: 17334547.
23. Du XL, Kong LS, Meng QY, Qian A, Li WD, Chen H, et al. Safety and Efficacy of Low Dosage of Urokinase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis. *Chin Med J. (Engl)* 2015;128(13):1787-92. doi: 10.4103/0366-6999.159355. doi: 10.1016/j.jfma.2015.07.001.

24. Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(8):652-7. doi: 10.1016/j.jfma.2015.07.001.
25. Engelberger RP, Fahrni J, Willenberg T, Baumann F, Spirk D, Diehm N, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2014;111(6):1153-60. doi: 10.1160/TH13-11-0932.
26. Fiengo L, Bucci F, Khalil E, Salvati B. Original approach for thrombolytic therapy in patients with Ilio-femoral deep vein thrombosis : 2 years follow-up. *Thromb J.* 2015;13:40. doi: 10.1186/s12959-015-0070-0.
27. Jackson LS, Wang XJ, Dudrick SJ, Gersten GD. Catheter-directed thrombolysis and/or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep vein thrombosis. *Am J Surg.* 2005;190(6):864-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.08.010.
28. Kolbel T, Lindh M, Holst J, Uher P, Eriksson KF, Sonesson B, et al. Extensive acute deep vein thrombosis of the ilio-caval segment: midterm results of thrombolysis and stent placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(2):243-50. doi: 10.1016/j.jvir.2006.12.002.
29. Li FH, Zhao Y, Wang XH, Fu QN, Liu H, Huang W, et al. Risk Factors Associated with Symptomatic Pulmonary Embolism of Catheter Directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(5): 658-63. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.07.036.
30. Manninen H, Juutilainen A, Kaukanen E, Lehto S. Catheter-directed thrombolysis of proximal lower extremity deep vein thrombosis: a prospective trial with venographic and clinical follow-up. *Eur J Radiol.* 2012;81(6):1197-202. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.068.
31. Park YJ, Choi JY, Min SK, Lee T, Jung IM, Chung JK, et al. Restoration of patency in iliofemoral deep vein thrombosis with catheter-directed thrombolysis does not always prevent post-thrombotic damage. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(6):725-30. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.08.020.
32. Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg.* 2007; 45(5):992-7; discussion 997. doi: 10.1016/j.jvs.2007.01.012.
33. Sharifi M, Bay C, Nowroozi S, Bentz S, Valeros G, Memari S. Catheter-directed thrombolysis with argatroban and tPA for massive iliac and femoropopliteal vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(6):1586-90. doi: 10.1007/s00270-013-0569-3.
34. Sillesen H, Just S, Jorgensen M, Baekgaard N. Catheter directed thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(5):556-62. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.06.012.
35. Strijkers RH, Grommes J, Arnoldussen CW, de Graaf R, Ten Cate AJ, Wittens CH. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in acute iliofemoral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013;1(3):225-30. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.10.063.
36. Warner CJ, Goodney PP, Wallaert JB, Nolan BW, Rzcudlo EM, Powell RJ, et al. Functional outcomes following catheter-based iliac vein stent placement. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(5):331-4. doi: 10.1177/1538574413487443.
37. Xue GH, Huang XZ, Ye M, Liang W, Zhang H, Zhang JW, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):957-63. doi: 10.1016/j.avsg.2013.11.012.
38. AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, Ng HK. Iliofemoral deep vein thrombosis: Conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Annals Surg.* 2001;233(6):752-760. PMID: 11371733.
39. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *European J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(3):209-14. PMID: 12217281.
40. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):31-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.
41. Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-71. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00248-3.
42. Lee CY, Lee, Lai ST, Shih CC, Wu TC. Short-term results of catheter-directed intrathrombus thrombolysis versus anticoagulation in acute proximal deep vein thrombosis. *J Chinese Med Assoc.* 2013;76(5):265-70. doi: 10.1016/j.jcma.2013.01.006.
43. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot.

- BMJ. 2006;333(7568):597-600. doi: 10.1136/bmj.333.7568.597.
44. Pianta MJ, Thomson KR, Catheter-directed thrombolysis of lower limb thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(1):25-36. doi: 10.1007/s00270-010-9877-z.
45. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7. PMID: 8644983.
46. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(5): 1463-73. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.082.
47. DuGC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis - a meta-analysis. *VASA.* 2015;44(3):195-202. doi: 10.1024/0301-1526/a000430.
48. Zheng JJ, Zhang ZH, Shan Z, Wang WJ, Li XX, Wang SM, et al. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Gen Mol Res.* 2014;13(3):5241-9. doi: 10.4238/2014.July.24.1.
49. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349(9054):759-62. doi: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7.
50. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2009;123 Suppl 4:S62-5. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70146-X.
51. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, Nayak L, Razavi MK, Kalva SP, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9): 1317-25. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.019.
52. Hull RD, Marder VJ, Mah AF, Biel RK, Brant RF. Quantitative assessment of thrombus burden predicts the outcome of treatment for venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2005;118(5):456-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.025.
53. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J, et al. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther.* 2012;19(2): 273-80. doi: 10.1583/11-3674MR.1.

Recibido: 13.06.2017

Aceptado: 07.11.2017

Correspondencia:

Mu Shaoyu

Chongqing Medical University. Nursing College

Yi-Xue-Yuan Rd, Yuzhong District Chongqing

CEP: 400016, Chongqing, China

E-mail: mushaoyu1966@126.com

Copyright © 2018 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.