

Trombolisis en el embolismo pulmonar agudo

Introducción

Es importante en el consenso referirse al rol de la trombólisis en el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Con respecto a la aproximación terapéutica recomendada en la embolia pulmonar, quizá la decisión más importante es sobre si realizar prevención secundaria (evitar un nuevo evento) o tratamiento primario de la embolia (Figura 1). En un extremo, el de la prevención secundaria, se procedería con anticoagulación formal, inicialmente con heparinas o heparinoides, y luego con antagonistas de la vitamina K. Aunque este tópico se tratará en otro capítulo del consenso, está relativamente claro que este manejo es preferido en el paciente sin impacto sistémico importante por la embolia pulmonar, con presión arterial normal, y sin signos de disfunción ventricular derecha. En pacientes con muy alto riesgo de sangrado o de un nuevo episodio de embolia, se valoraría si existe necesidad de utilizar un filtro de vena cava. En el otro extremo estaría el paciente con compromiso circulatorio severo, síncope, choque, o muerte súbita. En este subgrupo de pacientes también existe relativo acuerdo sobre si el manejo inicial debe orientarse más bien hacia el tratamiento primario del émbolo, ya sea mediante trombólisis farmacológica, o mediante otros proce-

dimientos que incluyen las embolectomías percutáneas o quirúrgicas.

Existe, sin embargo, un subgrupo de pacientes “intermedio”, quienes no presentan compromiso hemodinámico obvio (o si lo hubiese, ha sido manejable con líquidos parenterales y/o vasopresores), en el que por mediciones paraclínicas (usualmente ecocardiografía), es evidencia disfunción y sobrecarga ventricular derecha y el aumento de la resistencia pulmonar, originadas por la embolia. En esta sección trataremos de evaluar la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de la trombólisis, tratando de hacer claridad sobre los siguientes puntos: tasas de resolución del coágulo pulmonar con trombolíticos y con heparina; tasas de resolución del coágulo entre agentes trombolíticos, en función del tiempo y de la dosis utilizada; tasas de mortalidad en pacientes que no se encuentran en choque, entre trombolíticos y heparina; tasas de embolismo pulmonar recurrente entre trombolíticos (rt-Pa) y heparina; y sobre las tasas de complicaciones de sangrado con trombólisis.

Desarrollo

Existen tres agentes trombolíticos actualmente en uso y comúnmente utilizados en el tratamiento de la embolia

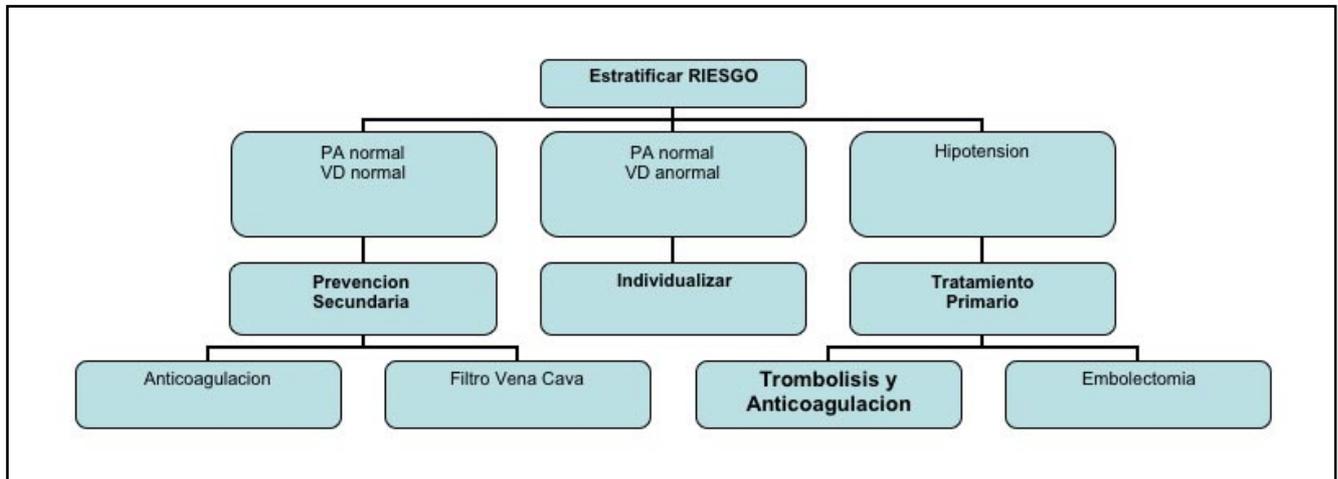


Figura 1. Estrategias de manejo en la embolia pulmonar aguda

pulmonar: estreptokinasa, urokinasa, y rtPa. No hay evidencia de que la eficacia de estos medicamentos sea mayor en infusión por catéter directo en la arteria pulmonar y existe menor seguridad por riesgo de sangrado en el sitio de la punción. La estreptoquinasa se recomienda en dosis de 250.000 unidades en 30 minutos, y luego infusión de 100.000 unidades/hora por 24 horas. Un esquema no aprobado por la FDA (Federal Drug Administration, EUA), pero quizás igual de eficaz y potencialmente más seguro, es el de 1.500.000 unidades administradas en infusión IV en 12 horas. La uroquinasa está aprobada por la FDA en dosis de 4.400 U/k/10 minutos, seguida de infusión de 4.400 U/k/hora por 24 horas. Un esquema no aprobado por la FDA, pero quizás igual de eficaz y potencialmente más seguro, es el de 3.000.000 unidades administradas en infusión IV en dos horas. Finalmente la rtPa está aprobada para uso IV en dosis de 100 mgr/IV/2 horas. Otros trombolíticos no aprobados todavía por la FDA son: saruplase, reteplase, y estafilokinasa, los cuales no se tratarán en este capítulo.

La pregunta de si las tasas de resolución del émbolo pulmonar difieren si se utiliza anticoagulación con heparinas, o trombólisis, se ha evaluado en por lo menos siete estudios clínicos. Infortunadamente, la manera de evaluar la resolución del coágulo pulmonar ha variado de estudio en estudio; algunos han utilizado mejoría angiográfica, otros gamagrafía de perfusión, y otros cambios en las gamagrafías de ventilación/perfusión (Tabla 1). El momento de la evaluación también ha variado, desde dos a 72 horas, al igual que el trombolítico utilizado para compararse contra heparina (uno con urokinasa, dos estreptokinasa, y cuatro con rtPa). Todos los estudios mostraron diferencias en las tasas de resolución del coágulo a favor del trombolítico, y

en todos, con excepción de uno, las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Stein y Dalen también evaluaron si las tasas de resolución del coágulo eran diferentes entre los tres diferentes trombolíticos aprobados por la FDA (Tabla 2). Cinco estudios disponibles en la literatura evaluaron esta pregunta. En estos estudios se comparó rtPa contra urokinasa (tres estudios), y estreptokinasa (dos estudios). La forma de evaluar la resolución del coágulo fue diferente entre estudio y estudio: mejoría angiográfica, mejoría gamagrafía, y medición de resistencias pulmonares. Los estudios muestran que con los esquemas aprobados por la FDA, la resolución del émbolo pulmonar a las dos horas es más rápida con rtPa, y es equivalente después de las 12 horas. Sin embargo, en los dos estudios en que se utilizó urokinasa y estreptokinasa en infusiones de menos de dos horas solamente, las diferencias en tasas de resolución contra rtPa no fueron significativas.

Con respecto a si existen diferencias en mortalidad en pacientes con EP sintomática pero sin choque hemodinámico, entre heparinas y trombolíticos, al 2004 se encontraron siete estudios clínicos aleatorizados. Estos estudios (Tabla 3) compararon urokinasa (dos estudios) y rtPa (cinco estudios) contra heparina. En total, 319 y 321 pacientes fueron aleatorizados a trombolíticos y heparinas con mortalidad de 3.1% y 3.7%, respectivamente (RR: 0.8, IC95%: 0.3-2.0). Por el intervalo de confianza tan amplio, es claro que este resultado negativo puede ser también compatible con bajo tamaño de muestra para demostrar diferencias pequeñas pero clínicamente importantes.

Aunque no se hayan documentado diferencias entre agentes trombolíticos y heparinas en mortalidad, las diferencias

Tabla 1. Índice de resolución del coágulo en arteria pulmonar agentes trombolíticos versus heparina (modificado de Stein PD, Dalen JE. *Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. En: Lung Biology in Health and Disease (180): Venous Thromboembolism.* Dalen JE, Ed. Marcel Dekker, New York, 2003. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. *Thrombolysis compared with heparin for initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials.* *Circulation* 2004; 110(6): 744-749. Agnelli G, Becattini C, Kirshstein T. *Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis.* *Arch Intern Med* 2002; 162(22): 2537-2541).

Agente trombolítico	Número de pacientes		Tiempo después de infusión (hrs)	Resolución	
	Trombolítico	Heparina		Trombolítico	Heparina
Urokinasa	61	62	24	24.1%	8.3% (a)
Estreptokinasa	11	12	72	-13.3	-2.8 (b)
Estreptokinasa	14	10	72	-11.3	-3.4 (c)
rt-PA	9	4	24	10%	0% (d)
rt-PA	33	25	24	34.4%	12% (e)
rt-PA	20	16	2	-3.5	-0.1 (c)
rt-PA	46	55	24	14.6%	1.5% (f)

a. Resolución en gamagrafía de perfusión, en porcentaje (significativo)
b. Cambio en angiografía pulmonar (P< 0.01)
c. Cambio en escala de severidad angiográfica (P< 0.01)
d. Mejoría en desacoplamiento de gamagrafía V/Q (NS)
e. Pacientes que presentan más de 50% de mejoría en gamagrafía de perfusión, en porcentaje (P< 0.05)
f. Proporción de pulmón que muestra mejoría en la perfusión (P< 0.001)

Tabla 2. Tasas de resolución del coágulo en arteria pulmonar: rt-PA 100 mgrs/2hrs versus otros agentes trombolíticos (Modificado de Stein PD, Dalen JE. *Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism*. En: *Lung Biology in Health and Disease* (180): Venous Thromboembolism. Dalen JE, Ed. Marcel Dekker, New York, 2003).

Dosis del otro agente trombolítico	Número de pacientes		Resolución		
	rt-PA	Otro trombolítico	Trombolítico	Heparina	
Urokinasa 2000u's/lb bolo,	22	23	82%	Mejoría angiográfica a las dos horas 48%	(P<0.01)
				Perfusión pulmonar a las 24 horas Los dos grupos igual (P= NS)	
Urokinasa 4.400 U/kg en bolo, 2.000 U's/kg/h/12 hrs	34	29	-42%	Resistencia pulmonar total, cambio a las dos horas -21%	(P<0.001)
			-5.9	Puntaje de severidad angiográfica a las 12 horas -7.5	(P= NS)
Estreptokinasa 250.000 U/15 min, 1.200.000 U/12 hrs	25	25	-42%	Resistencia pulmonar total, cambio a las dos horas -13%	(P<0.001)
			-48%	Resistencia pulmonar total, cambio a las 12 hrs -40	(P= NS)
Urokinasa 1.000.000 U/10 min, 2.000.000 U/110 min	42	45	79%	Pacientes con mejoría angiográfica a las dos horas 67%	P= NS)
Estreptokinasa 1.500.000 U/2 hrs	23	43	-38%	Resistencia pulmonar total, cambio a las dos horas -31	(P= NS)

vistas en tasas de resolución del coágulo pulmonar antes de las 72 horas pueden hacer pensar que existirían diferencias en tasa de recurrencia de EP. Esta pregunta ha sido evaluada en cuatro estudios con rtPa, sin que se demuestren diferencias (Tabla 4); las tasas fueron 2.3% y 2.6%, respectivamente (RR: 0.88, IC95%: 0.2-3.3). Nuevamente, este resultado negativo puede ser también compatible con bajo tamaño de muestra para demostrar diferencias pequeñas pero clínicamente importantes. Sólo dos estudios han evaluado el desenlace compuesto de mortalidad y recurrencia,

en pacientes con disfunción del ventrículo derecho sin choque, comparando trombolíticos (rtPa) versus heparina. Aunque el estudio con menor tamaño de la muestra señaló una pequeña diferencia a favor del rtPa en recurrencia de la EP, este hallazgo no fue documentado en el otro estudio (retrospectivo) con cuatro veces más pacientes.

Con respecto a las tasas de sangrado observadas con agentes trombolíticos, datos de dos registros, muestran tasas de sangrado mayor (caída de la hemoglobina igual o mayor de 2 grs, o necesidad de transfusión igual o mayor a

Tabla 3. Mortalidad en pacientes con embolia pulmonar SIN choque circulatorio: agentes trombolíticos versus heparinas (Modificado de Stein PD, Dalen JE. *Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism*. En: *Lung Biology in Health and Disease* (180): Venous Thromboembolism. Dalen JE, Ed. Marcel Dekker, New York, 2003).

Agente trombolítico	Número de pacientes		Resolución	
	Trombolítico	Heparina	Trombolítico (%)	Heparina (%)
Urokinasa	73	73	2 (2.7)	6 (8.2)
Estreptokinasa	20	10	0	0
EStreptokinasa	9	4	1 (11.1)	0
rt-PA	33	25	1 (3)	0
rt-PA	20	16	2 (10)	1 (6.3)
rt-PA	46	55	0	2 (3.6)
rt-PA	118	138	4 (3.4)	3 (2.2)
TOTAL	319	321	10 (3.1)	12 (3.7 (a))

a. Todas las diferencias estadísticamente no significativas, RR: 0.8, IC95%: 0.3 – 2.0.

Tabla 4. Embolismo pulmonar recurrente: rt-PA versus heparina: estudios aleatorizados (Modificado de Stein PD, Dalen JE. *Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism*. En: *Lung Biology in Health and Disease* (180): Venous Thromboembolism. Dalen JE, Ed. Marcel Dekker, New York, 2003).

Número de pacientes		Resolución	
rt-PA	Heparina	rt-PA (%)	Heparina (%)
33	25	0	0
20	16	1 (5)	0
46	55	0	2 (3.6)
118	138	4 (3.4)	4 (2.9)
217	234	5 (2.3)	6 (2.6) (a)

a. Diferencias estadísticamente no significativas, RR: 0.88, IC95%: 0.2 – 3.3

dos unidades) de 22%, con tasas de sangrado intracraneano de 1 y 3%, y en el sitio de inserción de catéteres (centrales, angiografía) cercanas a 10%.

Conclusiones

1. No se recomienda trombólisis de rutina para todos los pacientes con EP, porque la tasa de sangrado con trombolíticos es alta, y la mortalidad de los pacientes tratados con con heparinas es muy baja. En esta situación, los riesgos de la trombólisis superan los potenciales beneficios demostrados hasta el momento (**1A**).
2. En pacientes sin compromiso hemodinámico y sin signos de disfunción o dilatación del ventrículo derecho, no se recomienda el uso de trombolíticos (**1A**).
2. Se sugiere utilizar trombólisis en pacientes con embolia pulmonar hemodinámicamente inestables y sin contraindicaciones conocidas para su uso (**2C+**).
3. En pacientes sin compromiso hemodinámico, pero con signos de disfunción o dilatación del ventrículo derecho, no se sugiere el uso rutinario de trombolíticos (**2B**). Se sugiere individualizar el manejo en estos pacientes (**2C**).
4. Se recomienda la utilización de rtPa en vez de urokinasa o estreptoquinasa si se utilizan las dosis y la duración de infusión recomendadas por la FDA (**1B**). Para infusión de dos horas o menos de duración, se recomienda utilizar rtPa, urokinasa, o estreptoquinasa (**1B**). Se sugiere utilizar tiempos de infusión cortos (1-2 horas) en vez de largos (12-24 horas), (**2B**).

Bibliografía

- **A national cooperative study.** The urokinase pulmonary embolism trial. *Circulation* 1973; **47**: II-1-II-108.
- **Agnelli G, Becattini C, Kirshstein T.** Thrombolysis vs heparin in the treatment

of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; **162**(22): 2537-2541.

- **Arroliga AC, Matthay MA, Matthay RA.** Pulmonary thromboembolism and another pulmonary vascular diseases. En: Chest Medicine. George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA Eds. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2000.
- **Buller H, Agnelli GC, Hull RD, et al.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; **126**(3): 401S-428S.
- **Dalla-volta S, Palla A, Santolicandro A, et al.** PAIMS-2. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 520-526.
- **Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al.** Alteplase vs heparin in acute pulmonary embolism. *Lancet* 1993; **341**: 507-511.
- **Goldhaber SZ, Heit J, Sharma GV, et al.** Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; **2**:293-298.
- **Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al.** Recombinant tissue-type plasminogen activator vs a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 24-30.
- **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER.** *Lancet* 1999; **353**: 1386-1389.
- **Goldhaber SZ.** Thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; **2**(8): 1473-1474.
- **Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al.** Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation. *Chest* 2001; **120**: 120-125.
- **Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al.** Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2002; **347**: 1143-1150.
- **Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, et al.** Association between thrombolytic therapy and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; **882**-888.
- **Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al.** Randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; **98**: 1473-1479.
- **Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R.** A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; **203**: 465-470.
- **Marini C, Di Ricco G, Rossi G, et al.** Fibrinolytic effect of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism. *Respiration* 1988; **54**: 162-173.
- **Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al.** Comparative efficacy of a 2 hour regimen of streptokinase vs alteplase in acute massive pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1057-1063.
- **Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al.** Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1997; **18**: 1141-1148.
- **Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al.** Effect of intravenous urokinase vs alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 239-245.
- **PIOPED investigators.** Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; **97**: 528-533.
- **Stein PD, Dalen JE.** Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. En: *Lung Biology in Health and Disease* (180): Venous Thromboembolism. Dalen JE, Ed. Marcel Dekker, New York, 2003.
- **Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, et al.** Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of life threatening pulmonary embolism. *BMJ* 1974; **1**:343-347.
- **Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al.** Thrombolysis compared with heparin for initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; **110**(6): 744-749.