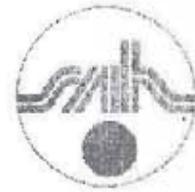


Uso de Fibrinolíticos en el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) Qué? Cuándo? Cuánto?

Coordinador: José M. Ceresetto¹
Julio Sánchez Avalos², Jorge Ubaldini³

*Servicio Hematología Hospital Británico¹
Jefe de Servicio de Hematología, Instituto Alexander Fleming²
Jefe Servicio Terapia Intensiva Hospital Británico³
E-mail: jceresetto@intramed.net.ar*

Fecha de recepción: 03-11-01
Fecha de aprobación: 15-12-01



CONTROVERSIAS EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

HEMATOLOGIA, Vol. 5 N° 3: 217-221
Noviembre-Diciembre, 2001

INTRODUCCIÓN

El uso de fibrinolíticos en el TEP es sin dudas un **tema no resuelto**. La lógica parece indicarnos que **estas drogas** deberían tener un lugar destacado para **resolver** un problema esencialmente mecánico, de **hecho** en el territorio de las arterias coronarias esta **"trombectomía farmacológica"** ha cambiado la **historia del infarto del miocardio**.

Sin embargo la realidad nos indica que **menos del 15% de los pacientes** con TEP reciben trombolíticos, (**apenas el 13%** en el estudio ICOPER) y en los **escasos estudios** realizados la incidencia global de TEP **fatal a 30 días** no se reduce con el uso de agentes **fibrinolíticos**.

Existen dos escuelas en el mundo para el uso de **trombolíticos** en la embolia de pulmón.

La **más tradicional** nos señala que deben reservarse **solo** para los pacientes con embolia pulmonar **"masiva"** con inestabilidad hemodinámica y shock, **y esta es** la sugerencia oficial del consenso **americano de la ACCP**:

La **otra escuela** liderada por Goldhaber apunta a **tratar a un grupo** más amplio de pacientes con TEP **sub-masivo**, pero con falla del ventrículo derecho **objetivada** en el ecocardiograma, por hipertensión **pulmonar aguda**. Aparentemente este sub-grupo de **pacientes** tiene mayor mortalidad y podría llegar a **representar** hasta un tercio de los pacientes, que **potencialmente** se beneficiaría con el uso de **trombolíticos**.

La **falta de trials** prospectivos adecuados **conspira contra** una evidencia firme que nos permita **encontrar en los textos** de hematología una respuesta a la **pregunta** de hasta donde llegar con el uso de los **fibrinolíticos** en el TEP.

JULIO C. SÁNCHEZ AVALOS

El agregado de drogas fibrinolíticas en el tratamiento inicial del TEP tiene como finalidad **reperfundir precozmente** el árbol vascular pulmonar y con ello **disminuir** la presión y resistencia de la arteria pulmonar, **aumentar** el volumen sanguíneo capilar pulmonar y **revertir** más rápidamente la sobrecarga ventricular derecha y **prevenir** las consecuencias posteriores de la persistencia de defectos de la perfusión, como es la hipertensión pulmonar crónica.

Efectos favorables sobre estos parámetros han sido **demostrados** en diversos trabajos en donde se **compararon** el tratamiento con fibrinolíticos mas heparina versus heparina sola¹. Sin embargo hasta **ahora** no existen trabajos prospectivos, **randomizados** y con numero suficientes de pacientes, que hayan estudiado la influencia de la utilización de **agentes fibrinolíticos** sobre la mortalidad del TEP (9% - 15%)^{1, 2}. Una menor mortalidad solo ha sido **demonstrado** en una serie pequeña de pacientes con TEP y shock cardiogénico¹. Por otra parte, la **utilización** de fibrinolíticos **aumenta** los riesgos de hemorragias mayores (hasta 22%) y de hemorragia intracraneal (1-2%). Todo ello explica la **hasta ahora** baja incidencia del uso del tratamiento fibrinolítico en el TEP. Sin embargo, al **igual** de lo que proponen otros autores^{1, 3}, considero que en la **decisión** del tipo de tratamiento inicial del TEP debe tenerse en **cuenta** los factores de riesgos que presenta cada **paciente**. La utilización de agentes fibrinolíticos debe **reservarse** para aquellos pacientes con mayor **severidad** del TEP y por lo tanto con mayores posibilidades de **mortalidad** inmediata y de morbilidad alejada, pero que a su vez tengan **menores** riesgos de complicaciones hemorrágicas por esta medicación^{1, 2, 3}.

En esta estratificación de pacientes, debemos mencionar que un cierto porcentaje de TEP "masivo", fallecen antes de acceder a cualquier tipo de tratamiento. Existe otro grupo de pacientes con TEP también "masivo" o "severo", que corresponden a obstrucción de una importante área de la circulación pulmonar (40-50%), que se presentan con hipotensión o shock cardiogénico o inestabilidad hemodinámica y a veces con falla respiratoria severa y que tienen una alta mortalidad². Este tipo de pacientes comprende un porcentaje no elevado de TEP (5%)¹. En ellos la utilización de urokinasa (UK), estreptokinasa (SK) o t-PA, seguido de tratamiento con heparina, es el tratamiento más adecuado pues ha demostrado efectiva y rápida reversión de la hipertensión pulmonar y de la sobrecarga de VD, con mejoría clínica y de la mortalidad^{1,3}.

En los últimos años algunos autores, especialmente Goldhaber et al.¹, han demostrado que existe otro grupo de pacientes con TEP (hasta el 40% de una serie multicéntrica), que si bien no presentan hipotensión o inestabilidad hemodinámica, se comportan como de "alto riesgo", con una mayor mortalidad en la evolución inmediata (2-12 semanas)^{1,2}. Ellos son quienes presentan evidencias de sobrecarga y disfunción del VD, alteración que puede evidenciarse por el examen físico (auscultación cardíaca, ingurgitación yugular), por alteraciones agudas del ECG y especialmente por alteraciones del Ecocardiograma (dilatación de VD, disquinesia de la pared ventricular, movimiento paradójico del septum interventricular, hipertensión pulmonar, etc.). El aumento de Troponina I parece ser otro signo pronóstico desfavorable en estos pacientes y que es consecuencia de la sobrecarga de VD con isquemia miocárdica (mortalidad con TrI elevada 44% vs 3% con Tr I normal)^{1,2}.

Otros estudios han demostrado que también son factores que aumentan la mortalidad por TEP, el hallazgo de: foramen ovale permeable, trombo flotante en VD, hipertensión pulmonar sistólica inicial >50 mm Hg, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica, edad > 70 años y enfermedad neoplásica².

Creo que en los pacientes con las características clínicas anteriormente referidas, el tratamiento inicial con drogas fibrinolíticas es una posibilidad de mejorar su pronóstico, dada la más rápida corrección de la hipertensión pulmonar y de la disfunción VD, si bien aun no existen estudios prospectivos y randomizados que demuestren su influencia favorable en la mortalidad. Por ello lo indicamos evaluando cada paciente en particular y siempre que no existan contraindicaciones o factores que aumenten los riesgos de hemorragias por los fibrinolíticos (traumatismo o

cirugía reciente, enfermedad intracraneal o cerebrovascular severa, punciones arteriales con hematomas, edad avanzada, etc.)^{1,2}.

Finalmente, los TEP que no presentan las características clínicas de "alto riesgo" y que corresponderían aproximadamente al 50% de los pacientes, son embolias menores, sin repercusión en la función cardíaca, en quienes consideramos que el tratamiento fibrinolítico no está indicado, pues no aporta beneficios evidentes sobre el tratamiento con heparina sola y expone al paciente a complicaciones hemorrágicas³.

Tratamiento Fibrinolítico: en el TEP se ha utilizado como drogas fibrinolíticas la UK, SK y t-PA. (Tabla 1). Otras drogas recientes, como la estafilokinasa y derivados del t-PA (Reteplase, Tenecteplasa) aun están en estudio. Ellas se emplearon inicialmente en goteo endovenoso en forma prolongada (12-24hs), pero actualmente se utilizan con igual eficacia trombolítica, en dosis altas y menor tiempo, lo cual facilita el manejo de estos pacientes. La SK y el t-PA son los más utilizados. Para disminuir los riesgos de complicaciones hemorrágicas conviene iniciar el tratamiento con heparina cuando el APTT, frecuentemente prolongado por la acción de los agentes fibrinolíticos, llegue a valores 2 veces del valor normal (± 80 seg.). La mayor efectividad trombolítica se logra con tratamientos precoces, entre 6 hs y 48 hs de producido el TEP, pero si bien su eficacia disminuye luego progresivamente, su empleo demostró utilidad hasta 14 días de evolución del embolismo¹.

La infusión de fibrinolíticos por vía endovenosa sistémica se ha visto que tiene igual respuesta que

TABLA 1

DROGA	DOSIS
Urokinasa (UK)	1. 4.400 U/Kg inicial (en 10 m) y luego 2200-4400 U/Kg/hora (infusion IV continua: 12-24 hs)
	2. 3.000.000 U, IV en 2 hs (1.000.000 U en 10 m y luego 2.000.000 U en 2 hs)
Estreptoquinasa (SK)	1. 250.000 U inicial (en 30m) y luego 100.000 U/h (infusion IV continua: 12-24 hs)
	2. 1.500.000 U IV en 2 hs
t-PA (alteplase)	1. 100 mg IV en 2 hs
	2. 50 mg IV en 15 m

la infusión por catéter en arteria pulmonar (Swan-Ganz u otros)³. Sin embargo, por experiencias de nuestro grupo y de otro trabajo más reciente⁴, creemos que la infusión en arteria pulmonar (AP) puede tener igual efecto trombolítico con menor complicación hemorrágica sistémica.

Igualmente, la técnica de fragmentación y aspiración del trombo de la AP (tronco y arterias segmentarias) por medio de catéteres de introducción percutánea, asociados a infusión local de fibrinolíticos⁵, hemos visto que es muy efectiva para disminuir la hipertensión pulmonar y sus efectos sobre el VD. Si bien para su ejecución es necesario tener un Servicio de Hemodinamia intervencionista con experiencia y disponible en cualquier momento, creo que es una modalidad terapéutica con excelentes posibilidades futuras para el tratamiento de TEP de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhaber, S.Z. Thrombolysis in pulmonary embolism: a debatable indication. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 444 - 451
2. Ricattini, C., Agnelli, G. Risk factors for adverse short-term outcome in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis Research*, 2001; 103: v239 - 244
3. Hynes, Th, Agnelli, G, Hull, R., Morris, T. et al. Antithrombotic therapy for Venous Thromboembolic disease. *Chest*, 2001; 119: 1765 - 1935.
4. Mc Cotter, C, Chiang, K., Fearington, E. Intrapulmonary artery infusion of urokinase for treatment of massive pulmonary embolism: A review of 26 patients with and without contraindications to systemic thrombolytic therapy. *Clin. Cardiol.*, 1999; 22: 661-664
5. Murphy, J.M., Mulvihill, N., Mulcahy, D. et al. Percutaneous catheter and guidewire fragmentation with local administration of recombinant tissue plasminogen activator as a treatment for massive pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 1999; 9: 959-964

JORGE UBALDINI

La obstrucción aguda de la circulación pulmonar da lugar a la cadena de eventos clínicos que reconocemos como tromboembolismo pulmonar, entidad que cuando no se diagnostica, y por lo tanto no es tratada, tiene una mortalidad que ha sido estimada entre el 30 y 40% de los individuos que la padecen.

La reversión de este cuadro mediante la lisis del trombo que lo genera, es un proyecto que lleva ya más de treinta años.

A comienzo de los setenta se publica el primer estudio importante sobre el tema; el UPET¹ (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) que generó grandes expectativas en los investigadores. Pero sus resultados no fueron los esperados. Si bien se observó una rápida mejoría de la perfusión pulmonar en los pacientes tratados con líticos, a mediano plazo los beneficios de esta terapéutica se fueron diluyendo para

terminar, al cabo de dos semanas, desapareciendo completamente.

En los años siguientes se realizaron varios estudios comparativos tanto entre heparina versus fibrinolíticos como entre distintas drogas líticas entre sí. En general las muestras de poblaciones estudiadas fueron pequeñas, pero los resultados sin ser concluyentes fueron convergentes; se observaron ventajas en cuanto a la función pulmonar (mejoría en la capacidad de difusión y en los volúmenes capilares pulmonares) y también en la velocidad de resolución de los trombos. Pero no fue posible demostrar disminución de la mortalidad de la población tratada con líticos.

Merece un comentario aparte el estudio MAPPET² porque es el único que ha arrojado una menor mortalidad en los pacientes tratados con estas drogas (4,7% vs. 11,1%). Pero hay que tomar en cuenta que este no fue un estudio randomizado, sino un registro, y surge de su análisis que los grupos comparados no fueron homogéneos y por lo tanto sus conclusiones son de validez relativa.

En los últimos años Goldhaber y Come³ seguidos luego por otros autores han reabierto la discusión, postulando que la disfunción del ventrículo derecho comprobada mediante ecocardiografía, hecho que ocurre en aproximadamente el 40 % de los pacientes, sería un indicador de pobre pronóstico, y que en este contexto la lisis del trombo modificaría la evolución de estos enfermos, alternativa que analizaremos más adelante.

Otro aporte importante de la ecografía cardíaca es que permite la visualización de trombos dentro de las cavidades cardíacas.

Concluida esta introducción vamos a tratar de dar respuesta a la pregunta más difícil: ¿Cuándo está indicado el empleo de trombolíticos?

Lamentablemente no hay todavía ningún trabajo que sea lo suficientemente importante como para que podamos dar una respuesta basada en la evidencia. Sin embargo en general hay consenso entre los expertos en que el fallo hemodinámico puesto en evidencia por hipotensión arterial sostenida (tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg. por más de 30 minutos) que no responde rápidamente a la expansión, es indicación para su uso (nivel de evidencia C).

Veamos ahora que sucede con otras indicaciones potenciales que han surgido en el curso de estos últimos años. Como dijimos anteriormente la dilatación del ventrículo derecho con insuficiencia tricuspídea e hipertensión pulmonar moderada (el ventrículo derecho previamente sano usualmente es incapaz de sostener una presión media superior a los 40 mm Hg.) probablemente sea un marcador pronos-

tico. En esta línea hay estudios actualmente en curso que es probable que nos dé una respuesta en un plazo relativamente corto.

Otras indicaciones propuestas han sido: a) enfermedad cardiopulmonar previa severa con embolia pulmonar submasiva o masiva, aun sin compromiso hemodinámico, b) embolismo pulmonar con hipoxemia severa, c) defecto extenso de la perfusión pulmonar estimado por centelleograma V/Q, tomografía helicoidal o angiografía pulmonar. Todas estas indicaciones tienen una base lógica, pero ya sabemos que en medicina los planteos aparentemente lógicos muchas veces han sido desbordados por la realidad de la evidencia. Creo que salvo la primera, en el resto de las indicaciones expuestas habrá que valorar cada situación en forma individual y decidir en el contexto de la clínica de cada paciente.

Para finalizar con esta parte de la revisión, me parece esencial repasar brevemente las potenciales contraindicaciones para el tratamiento con trombolíticos: a) accidente cerebro vascular isquémico reciente (dentro de los 2 últimos meses), b) trauma o cirugía intracraneana o espinal en los últimos dos meses, c) lesión intracraneana potencialmente sangrante (aneurisma, malformación vascular, tumores), d) sangrado interno en los últimos 6 meses, e) hipertensión no controlada (sistólica mayor de 200 o diastólica mayor o igual 110 mm Hg), e) diatesis hemorrágica, incluyendo las vinculadas a falla hepática o renal, f) Cirugía mayor, punción de un vaso no compresible, biopsia de órganos internos, o parto en los últimos 10 días, g) trauma reciente, incluyendo reanimación cardiopulmonar, h) endocarditis infecciosa, retinopatía hemorrágica, i) pericarditis, j) aneurismas vasculares. Si repasamos la literatura nos vamos a encontrar con una gran variabilidad aun en lo que respecta a las contraindicaciones, especialmente en lo que se refiere a los tiempos de veda. Como nos vemos obligados a reiterar, esto se debe a la falta de estudios respaldatorios. Por otra parte debemos tener en cuenta que en el contexto de un paciente en shock, con riesgo inminente de perder su vida, todas estas contraindicaciones son relativas.

Está claro que en este tema hay una gran deuda pendiente: un ensayo randomizado, multicéntrico, que analice diversos grupos de pacientes y con fuerza estadística suficiente como para dar respuesta a los interrogantes anteriormente planteados.

La segunda pregunta es ¿Cuál es el fármaco más adecuado?

Nuevamente tropezamos con la falta de información adecuadamente sustentada que comentábamos anteriormente, pero también existe consenso en que no se ha demostrado superioridad de un fármaco sobre los demás y que las diferencias descriptas en algunas publicaciones parecen mas bien relacionadas

con el tiempo y la forma de su administración. Los que se han utilizado y que ha aprobado la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos son: la uroquinasa, la estreptoquinasa y el tPA.

En lo que respecta al cómo, han habido algunos cambios en los regímenes de administración. Varios estudios han mostrado que la administración en periodos de tiempo corto produce menos complicaciones hemorrágicas y probablemente produce una lisis mas rápida del trombo. En este sentido, el esquema aprobado por la FDA es el del tPA, 100 mg por vía venosa periférica a pasar en un lapso de dos horas, en goteo continuo. Luego se continua con un goteo de heparina sódica sin bolo previo, que a diferencia del infarto de miocardio se inicia luego de concluida la infusión del trombolítico, cuando el KPTT es menor a 2,5 veces el valor inicial.

Se ha recomendado también una infusión intravenosa de Urokinasa en un lapso corto, comenzando con 1 millón de unidades en 10 minutos, seguida de 2 millones en 110 minutos, para administrar un total de 3 millones en las 2 horas, seguidas por un goteo de heparina que se recomienda iniciar luego de transcurridas 3 a 4 horas de finalizada la infusión del trombolítico. Con estreptoquinasa hay un estudio importante en marcha, que es el STRIPE que nos va a proporcionar muchas respuestas sobre este fármaco, que también se ha empleado en esta patología y que tiene la ventaja de su menor costo. Empíricamente la dosis que más se emplea actualmente es la de 1,5 millones de unidades a pasar en una hora.

En lo que se refiere a la forma de su administración, la controversia entre administración endovenosa y administración directa en la arteria pulmonar fue resuelta, al menos temporariamente por Verstraete en 1988 cuando publicó una serie de pacientes randomizados a una u otra forma de empleo y no observo diferencias significativas en la evolución de ambos grupos. Ultimamente se ha propuesto la infusión de trombolíticos en bajas dosis directamente dentro del trombo o en su proximidad. Con este método se podría reducir significativamente la dosis (por ejemplo tPA 10 a 20 mg). Como esta técnica se realiza en el laboratorio de hemodinamia, algunos autores han propuesto asociarla a la fragmentación mecánica del trombo. Esta opción aparece como particularmente interesante en algunas circunstancias especiales en las que las dosis habituales de fibrinolíticos estarían contraindicadas (por ejemplo el embarazo).

Estos estudios se han realizado con un pequeño número de enfermos y todavía no se pueden obtener de ellos conclusiones significativas.

Resumiendo; hasta hoy la única indicación indiscutida para el uso de los fibrinolíticos en el tromboembolismo pulmonar es el compromiso hemodinámico⁴.

Las distintas drogas parecen ser equivalentes, la vía de administración sigue siendo por ahora la intravenosa en vena periférica, y se prefiere administrar la dosis completa en un periodo de tiempo relativamente corto, en general de no más de dos horas.

1. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973, 47(Suppl 2): 1.
2. Konstantinides, S Geibel, A, Olchewski, M y otros. Association between Thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96: 882
3. Goldhaber S Z, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386.
4. Lu N R M, Atwal A S, Hamilton G. Modern management of pulmonary embolism. *British Jour of Surgery* 1999; 86: 853.

CONCLUSIONES

Los pacientes con TEP masivo asociado a hipotensión arterial sostenida (tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg) a pesar de una adecuada expansión o asociada a shock cardiogénico por baja precarga deberían recibir un tratamiento intervencionista urgente. Este tratamiento es en la actualidad el uso de agentes trombolíticos que es preferido sobre la trombectomía mecánica. Por otro lado los pacientes con TEP pero estables hemodinámicamente tienen un pronóstico diferente y aún en el subgrupo que tiene sobrecarga y dilatación de ventrículo derecho el uso de fibrinolíticos no está consensuado. En este sentido el propio Goldhaber en comunicaciones recientes es más prudente con el uso de fibrinolíticos especialmente por la alta mortalidad asociada a hemorragia cerebral que llega a ser del 1-2%. Otra indicación generalmente aceptada es

el paciente con TEP submasivo sin compromiso hemodinámico pero con enfermedad cardiopulmonar previa severa. En cuanto a qué agente utilizar, ninguno ha demostrado ser mejor que otro pero hay más experiencia con t-PA y UK. La tendencia es a usar dosis menores y en poco tiempo ya que esto disminuye el riesgo de hemorragia y produce una lisis más rápida del trombo.

Dosis sugeridas:

- t-PA: 100 mg IV en 2 hs.

- UK: 1 millón U IV en 10 minutos seguido de 2 millones U en 2 hs

- SK: 1.5 millones U IV en 2 hs.

El inicio del tratamiento anticoagulante con heparina debe hacerse con valores de fibrinógeno > 100 mg % o KPTT que baje a 2 veces el valor normal (± 80 seg).

La forma de administración se hace por vía IV sistémica. Últimamente se ha propuesto la infusión local de trombolíticos en bajas dosis (tPA 10 a 20 mg) junto con fragmentación y aspiración mecánica del trombo, pero esto requiere de un servicio de hemodinamia intervencionista con experiencia y disponible las 24 horas y aún no hay suficiente número de casos para obtener una conclusión significativa sobre las ventajas de este procedimiento.

SUMMARY

Severe pulmonary embolism with sustained hypotension (less than 90 mmHg systolic pressure) or with cardiogenic shock requires urgent treatment with fibrinolytic drugs. Otherwise there is still no consensus with the use of fibrinolytics in patients which are compensated but with right ventricular dysfunction and even Dr Goldhaber now seems to be cautious because of the high risk of intracranial bleeding. The suggested dose is for t-PA 100 mg IV in 2 hours, UK 1 million U IV in 10 minutes and then 2 millions in 2 hours, SK 1.5 million U IV in 2 hours.

Key words: pulmonary embolism - fibrinolytic treatment.