

Estrategias de reperfusión en el tratamiento de la embolia pulmonar aguda: una revisión narrativa de la literatura

Reperfusion strategies in acute pulmonary embolism: A narrative review

Álvaro Zarama-Valenzuela, MD.¹, Carlos Andrés Celis-Preciado, MD, Msc.², Claudio Villaquirán-Torres MD, MSc.³

Resumen

La embolia pulmonar (EP) es una patología con gran carga de morbimortalidad, que amerita un diagnóstico y tratamiento oportunos, para mejorar los desenlaces de los pacientes. En el escenario agudo la trombólisis, bien sea por vía sistémica o dirigida por catéter, constituye una de las opciones de tratamiento que debe ser considerada. En este artículo se revisa la evidencia existente con respecto a las indicaciones de la terapia trombolítica, su eficacia y riesgos asociados.

Palabras clave: Embolia pulmonar; terapia trombolítica; terapéutica; reperfusión; radiología intervencionista.

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is an entity that still carries a high burden of morbidity and mortality. Timely diagnosis and treatment are required in order to improve the outcomes of patients. Either systemic or catheter-directed, thrombolysis is a treatment option that must be considered in the acute setting. In this article we review the evidence regarding indications, effectiveness and risks associated with thrombolytic therapy.

Keywords: Pulmonary Embolism; Thrombolytic Therapy; Therapeutics; Reperfusion; Interventional Radiology.

¹ Médico, Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

² Médico Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

³ Médico Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.

Autor de correspondencia:

Álvaro Zarama Valenzuela
Correo electrónico:
agzarama@husi.org.co

Recibido: 20/07/2022

Aceptado: 03/02/2023

Introducción

La embolia pulmonar (EP) constituye la tercera causa de muerte por patología cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y el ataque cerebrovascular (1). Su incidencia es de aproximadamente 60 a 70 casos por 100.000 habitantes (1). En un estudio colombiano realizado en población hospitalaria (EMEPCO) se realizó el diagnóstico de EP y trombosis venosa profunda (TVP) en el 7 % de los pacientes (2).

La tasa de mortalidad asociada se ha mantenido alta a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años. Si no se diagnostica y trata oportunamente, la mortalidad por EP aguda puede alcanzar el 80 % en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica (1). Por el contrario, si se interviene oportunamente esta cae a un 8 % (1). En el estudio EMEPCO se analizó el curso clínico y la supervivencia de una cohorte de pacientes diagnosticados con EP en cuatro ciudades colombianas (Bogotá, Cali, Medellín y Cartagena), documentando mortalidad del 14.8 % y supervivencia del 85 % a las 52 semanas del egreso hospitalario (3).

La trombólisis se presenta como uno de los pilares en el manejo del EP de alto riesgo con inestabilidad hemodinámica y se puede realizar de forma sistémica o a través de procedimientos endovasculares (4). El objetivo de este artículo es revisar la evidencia existente respecto a las indicaciones de terapia trombolítica, eficacia, riesgos y el uso de medicamentos por vía sistémica, frente a los procedimientos endovasculares con los que se cuenta en la actualidad.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed y EMBASE utilizando la siguiente fórmula con términos MeSH: (*Pulmonary embolism*) AND (*Thrombolytic therapy*) obteniendo 2202 y 5606 resultados, respectivamente. No se limitó la búsqueda por idioma ni por tipo de artículo.

Para esta revisión narrativa se seleccionaron los artículos con información relevante sobre el tema con fecha de publicación hasta marzo de 2022. En total se seleccionaron 40 artículos en la revisión. Se incluyeron preferentemente los metaanálisis y las revisiones

sistemáticas que analizaran una población más extensa y una cantidad mayor de ensayos clínicos aleatorizados.

Evidencia sobre el uso de terapia trombolítica en EP

La evidencia sobre el uso de terapia trombolítica en EP aguda ha crecido sustancialmente en los últimos años. El primer metaanálisis al respecto fue publicado por Thabut y cols. en 2002 (5), incluyendo nueve ensayos clínicos que comparaban el uso de trombólisis con heparina intravenosa en pacientes con EP aguda sin clasificación especificada de riesgo. En este estudio no se encontró un efecto significativo en mortalidad (RR 0.63; IC 95 % 0.32-1.23) ni recurrencia de EP (RR 0.59; IC95 % 0.30-1.18) con el uso de terapia trombolítica, pero se asoció con un aumento significativo en el riesgo de sangrado mayor (RR 1.76; IC95 % 1.04-2.98).

En 2004 Wan y cols. (6) publicaron un metaanálisis incluyendo 11 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el uso de terapia trombolítica con heparina, en pacientes con EP aguda sin clasificación especificada de riesgo. En el análisis por subgrupos se evidenció que los ensayos que incluían EP de riesgo alto (hemodinámicamente inestables) sí mostraban una disminución significativa en el riesgo de recurrencia y muerte con el uso de terapia trombolítica (OR 0.45; IC95 % 0.22-0.92). Lo anterior sugería por primera vez que la trombólisis podría disminuir la mortalidad en pacientes seleccionados con EP aguda, específicamente en aquellos de riesgo alto.

Posteriormente, en 2014 Meyer y cols. (7) publicaron los resultados del estudio PEITHO, que marcó un hito en el uso de terapia trombolítica en EP aguda. En este estudio se incluyeron 1006 pacientes y se estudió la eficacia y seguridad de adicionar terapia con tenecteplasa a la anticoagulación en pacientes con EP agudo de riesgo intermedio (definido como presencia de disfunción ventricular derecha y biomarcador positivo). Los resultados mostraron una disminución significativa en el riesgo de descompensación hemodinámica (OR 0.30; IC95 % 0.14-0.68), pero no de mortalidad (OR 0.65; IC95 % 0.23-1.85) ni de recurrencia de EP (OR 0.20; IC95 % 0.02-1.68). Estos resultados abrieron el debate sobre el beneficio real de la trombólisis en TEP de riesgo intermedio. En 2017 se publicaron los resultados del seguimiento a largo

plazo de una cohorte de 709 pacientes que participaron en el PEITHO (8), sin evidencia a largo plazo de efecto en mortalidad, limitación funcional, disfunción ventricular derecha ni hipertensión pulmonar con el uso de tenecteplasa en pacientes con EP aguda de riesgo intermedio.

Luego del estudio PEITHO se han publicado múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el uso de terapia trombolítica en EP. Los desenlaces de eficacia y seguridad estudiados han sido básicamente los mismos, con algunas diferencias en los resultados encontrados. La Tabla 1 resume los hallazgos principales de los estudios que se han realizado hasta la fecha (9-22) sobre la terapia trombolítica en EP y se comentarán algunas de las publicaciones más relevantes.

El metaanálisis de Chatterjee y cols. (9) en 2014 incluyó por primera vez un estudio de trombólisis guiada por catéter, pero al efectuar un análisis de sensibilidad excluyendo este tipo de procedimiento, los resultados no se modificaron significativamente. Se realizó un análisis diferenciado de mortalidad en pacientes con EP de riesgo intermedio, definido como estabilidad hemodinámica con hallazgos de disfunción ventricular derecha. Se encontró una reducción significativa de la mortalidad con el uso de terapia trombolítica tanto a nivel general (OR 0.53; IC95 % 0.32-0.88) como en el grupo de riesgo intermedio (OR 0.48; IC95 % 0.25-0.92). La asociación con sangrado mayor no fue significativa en pacientes de 65 años o menores (OR 1.25; IC95 % 0.50-3.14), sugiriendo que la edad puede ser un predictor importante del riesgo de sangrado.

En 2015 Marti y cols. (10) publicaron un nuevo metaanálisis en el que la reducción en mortalidad ya no fue significativa al excluir a los pacientes con EP de riesgo alto (OR 0.63; IC95 % 0.20-1.97). Por tanto, los resultados de este estudio entran en contraposición con los del estudio de Chatterjee et al. (9) con respecto a la utilidad de la terapia trombolítica en pacientes con EP de riesgo intermedio. En el reporte del riesgo de sangrado mayor se realizó un análisis diferenciado entre los distintos medicamentos utilizados y se observó que el único no asociado de forma significativa con un aumento en el riesgo de sangrado mayor fue alteplasa (OR 1.07; IC95 % 0.43-2.62).

Los dos metaanálisis más recientes al respecto son los de Zuo y cols. (11) en 2021 e Izcovich y cols. (12) en 2020. Estos incluyeron respectivamente 21 y 45 ensayos clínicos y coinciden en que la trombólisis disminuye mortalidad y recurrencia de EP (con baja certeza de la evidencia), asociándose por otro lado a un aumento en sangrado mayor, menor e intracraneal. En EP submasiva el metaanálisis de Zuo y cols. (11) concluye que el efecto en mortalidad no fue estadísticamente significativo (OR 0.61; IC95 % 0.37-1.02).

Ante los resultados discordantes con respecto a la eficacia de la trombólisis en EP de riesgo intermedio, se han realizado varios estudios enfocándose específicamente en esta población de pacientes. Sin embargo, como se puede apreciar en la Tabla 1 aún no se alcanza un consenso en este tópico.

Xu y cols. publicaron en 2015 (14) un metaanálisis en el que se definió EP aguda de riesgo intermedio como la presencia de normotensión con disfunción ventricular derecha y/o marcadores de daño miocárdico. Se encontró una asociación significativa de la trombólisis en este grupo con reducción del deterioro clínico (OR 0.27; IC95 % 0.18-0.40) y recurrencia (OR 0.34; IC95 % 0.15-0.77), pero la asociación con mortalidad no fue significativa (OR 0.60; IC95 % 0.34-1.06).

Por su parte, Gao y cols. (15) publicaron también en 2015 otro metaanálisis en el que se definió EP de riesgo intermedio como normotensión con la presencia de disfunción ventricular derecha y/o disfunción miocárdica. Se encontró una reducción significativa en mortalidad (RR 0.52; IC95 % 0.28-0.97) y recurrencia de EP (RR 0.33; IC95 % 0.15-0.73) en los pacientes que recibieron terapia trombolítica.

Los estudios presentados anteriormente corresponden en su totalidad a ensayos clínicos controlados aleatorizados y metaanálisis derivados de los mismos. En el más reciente de Zuo y cols. (11) se evaluó ampliamente el riesgo de sesgos de los 21 ensayos incluidos, identificando que únicamente siete se encontraban en alto riesgo de sesgo. Respecto a la heterogeneidad de los estudios se destaca que esta es baja respecto a los desenlaces de eficacia y sangrado mayor, pero hay alta heterogeneidad en el desenlace de sangrado menor.

Tabla 1. Metaanálisis publicados sobre terapia trombolítica en EP aguda y efectos reportados en desenlaces importantes

Estudio	Número de estudios/pacientes	Población	Mortalidad	Recurrencia de EP	Sangrado mayor	Sangrado menor	Hemorragia intracraneana
Thabut et al. 2002 (5)	9/461	EP aguda (no clasifica riesgo)	Neutro	Neutro	Aumento	No evaluado	No evaluado
Wan et al. 2004 (6)	11/748	EP aguda (análisis de subgrupos con EP de riesgo alto)	*mortalidad o recurrencia* En todos los pacientes: Neutro En alto riesgo: Disminución	*mortalidad o recurrencia* En todos los pacientes: Neutro En alto riesgo: Disminución	Aumento	Aumento	No evaluado
Cao et al. 2014 (16)	7/594	EP submasiva (normotensión y disfunción ventricular derecha)	Neutro	Neutro	Neutro	Aumento	No evaluado
Chatterjee et al. 2014 (9)	16/2115	EP aguda (análisis por subgrupos con EP de riesgo intermedio)	En todos los pacientes: Disminución En riesgo intermedio: Disminución	En todos los pacientes: Disminución	Aumento (No en menores de 65 años)	No evaluado	Aumento
Liu et al. 2014 (17)	7/594	Pacientes hemodinámicamente estables con EP aguda	Neutro	Neutro	Neutro	No evaluado	No evaluado
Nakamura et al. 2014 (18)	6/1510 pacientes	EP aguda submasiva	*Mortalidad* Neutro *Mortalidad y recurrencia* Neutro *Mortalidad y deterioro clínico* Disminución	*Mortalidad y recurrencia* Neutro	Neutro	Aumento	Aumento
Riera-Mestre et al. 2014 (19)	11/1833	Pacientes hemodinámicamente estables con EP	Neutro	Disminución	Aumento	No evaluado	Neutro
Zhang et al. 2014 (20)	5/440	Pacientes con EP (no clasifica riesgo). rTPA a dosis baja contra dosis estándar o heparina sola	*Mortalidad contra heparina* Neutro *Mortalidad contra dosis estándar de rTPA* Neutro	*Recurrencia contra heparina* Neutro *Recurrencia contra dosis estándar de rTPA* Neutro	*Contra dosis estándar de rTPA* Disminución *Contra heparina* Neutro	No evaluado	No evaluado
Chen et al. 2014 (21)	15/1247	EP moderada	Disminución	Disminución	Neutro	Aumento	No evaluado
Marti et al. 2015 (10)	15/2057	EP aguda (análisis por subgrupos en EP de riesgo bajo e intermedio)	En todos los pacientes: Disminución En riesgo bajo e intermedio: Neutro	En todos los pacientes: Disminución En riesgo bajo e intermedio: Neutro	Aumento (no con alteplase)	No evaluado	Aumento (no con alteplase)
Wang et al. 2015 (22)	17/2146	EP sintomática confirmada (análisis por subgrupos en pacientes hemodinámicamente estables con disfunción ventricular derecha)	En todos los pacientes: Disminución En hemodinámicamente estables con disfunción ventricular derecha: Neutro	En todos los pacientes: Disminución	Aumento	No evaluado	Aumento
Hao et al. 2015 (13)	18/2197 pacientes	EP análisis por subgrupos en EP submasivo	Todos los pacientes: Disminución EP submasivo: Neutro	Todos los pacientes: Disminución EP submasivo: Disminución	Todos los pacientes: Aumento EP submasivo: Aumento	Todos los pacientes: Aumento EP submasivo: Aumento	No evaluado
Gao et al. 2015 (15)	8/1755 pacientes	EP de riesgo intermedio	Disminución	Disminución	Aumento	Aumento	No evaluado
Xu et al. 2015 (14)	7/1631 pacientes	EP de riesgo intermedio	*Mortalidad por todas las causas* Neutro *Deterioro clínico* Disminución	Disminución	Neutro	Aumento	No evaluado
Izcovich et al. 2020 (12)	45/4740 pacientes	EP masiva y submasiva	Disminución	Disminución	Aumento	No evaluado	Aumento
Zuo et al. 2021 (13)	21/2401	EP masivo y submasiva	Todos los pacientes: Disminución EP submasiva: Neutro	Disminución	Aumento	Aumento	No evaluado

En síntesis, la evidencia presentada anteriormente muestra un beneficio claro de la terapia trombolítica en pacientes con EP aguda de riesgo alto, esto es, que cursen con inestabilidad hemodinámica. Por otro lado, la discusión sobre la indicación en EP de riesgo intermedio sigue abierta. La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que podría haber una reducción de mortalidad en pacientes hemodinámicamente estables que estén cursando con algún grado de disfunción ventricular derecha (9). Se ha propuesto que en esta población de pacientes se debería tomar la decisión de administrar terapia trombolítica tras un análisis minucioso de cada caso y en conjunto, dentro de un grupo de respuesta rápida (PERT, del inglés *Pulmonary Embolism Response Team*) (23).

Consideraciones para el uso de terapia trombolítica: el riesgo de sangrado

La evidencia disponible es clara con respecto al riesgo de sangrado que acarrea la trombólisis y, por tanto, esta debe ser una consideración fundamental al momento de decidir qué paciente es candidato para la terapia (4,24). En ese sentido, se han propuesto una serie de contraindicaciones absolutas y relativas ampliamente conocidas para la administración de terapia trombolítica (24).

Adicionalmente, Fiumara y cols. publicaron en 2006 (25) un estudio en el que se evaluaron 104 pacientes con EP aguda tratados con alteplasa para identificar predictores de alto riesgo de sangrado. Los únicos predictores independientes que se encontraron fueron: edad (>65 años), comorbilidades como cáncer y diabetes, INR elevado y uso concomitante de catecolaminas. Estos factores también deben ser considerados al momento de definir si un paciente es candidato a terapia trombolítica.

Con el fin de estandarizar la evaluación del riesgo de hemorragia intracraneal, en 2017 Chatterjee y cols. publicaron el puntaje PE-CH (26). Se identificaron cuatro factores pronósticos independientes para hemorragia intracraneal y se le asignó un puntaje a cada uno: antecedente de enfermedad vascular periférica (1 punto), edad mayor a 65 años (1 punto), antecedente de accidente cerebrovascular con déficit residual (5 puntos) y antecedente de infarto agudo de miocardio (1 punto). Un puntaje mayor o igual a 5 en esta escala

se asoció con un riesgo de hemorragia intracraneal del 17.8 %. Otro puntaje denominado BACS, identificó cuatro predictores de hemorragia mayor: sangrado mayor reciente (3 puntos), edad >75 años (1 punto), cáncer activo (1 punto) y síncope (1 punto) (BACS), con una tasa global de hemorragia mayor de 44 % en el grupo de alto riesgo (>3 puntos). Aún hacen falta estudios para validar estos y otros puntajes en más poblaciones.

Recomendaciones actuales para el uso de terapia trombolítica

Las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica están en concordancia con la evidencia discutida. Particularmente, la guía del 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de EP aguda (24) recomienda en primera instancia realizar una clasificación de los pacientes según el riesgo de mortalidad temprana en EP de riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto. Se contempla la anticoagulación como medida terapéutica inicial.

Con respecto a la terapia trombolítica, el algoritmo terapéutico de la guía recomienda su uso en EP de riesgo alto (recomendación clase I), que a su vez se define como la presencia de paro cardíaco, choque obstructivo o hipotensión persistente (24). Por su parte, en los pacientes con EP de riesgo intermedio-alto sólo se recomienda la trombólisis como terapia de rescate, en caso de que el paciente presente inestabilidad hemodinámica (recomendación clase I). Los procedimientos guiados por catéter sólo se contemplan como alternativa en pacientes con alto riesgo de sangrado (recomendación clase IIa) (24).

Se ha reportado que la ventana para trombólisis sistémica en EP se extiende entre 6 y 14 días (4,24). Estos intervalos están basados en un estudio publicado por Daniels y cols. en 1997 (27), en el que se evaluó la relación entre la duración de los síntomas y la respuesta a terapia trombolítica en 308 pacientes con EP. Se han aprobado varios esquemas para la administración de trombólisis sistémica entre los cuales el más utilizado es r-TPA (24).

Alternativas de reperfusión frente al riesgo de sangrado

Han surgido dos grandes alternativas que permiten la administración de trombolíticos reduciendo considerablemente el riesgo de sangrado. Estas son, la administración de dosis reducidas de trombolíticos de forma sistémica y los procedimientos guiados por catéter (4).

a) Uso de dosis reducidas de trombolíticos de forma sistémica

En 2010 Wang y cols. (28) publicaron un ensayo clínico en el que se comparó la administración de 50 mg de rTPA contra 100 mg de rTPA en 2 horas, en 118 pacientes con EP aguda e inestabilidad hemodinámica u obstrucción masiva de la arteria pulmonar. La mejoría en el diámetro del ventrículo derecho, los defectos de perfusión pulmonar y el grado de obstrucción de la arteria pulmonar fueron similares con los dos esquemas terapéuticos. Adicionalmente, el régimen de 50 mg se asoció a un menor riesgo de sangrado (3 % vs. 10 %).

El uso de una dosis reducida de rTPA también es soportado por el estudio MOPEIT, un ensayo clínico publicado en 2013 (29) en el que se comparó la terapia trombolítica con una “dosis segura” de rTPA (50 mg para pacientes con peso >50 Kg y 0.5 mg/Kg para pacientes con peso <50 Kg) contra la anticoagulación en el tratamiento de 121 pacientes con EP moderada. El estudio encontró, en general, desenlaces favorables con la dosis utilizada de rTPA. Se desarrolló hipertensión pulmonar en 16 % del grupo de intervención frente al 57 % del grupo control; la combinación de muerte y recurrencia de EP ocurrió en 1.6 % del grupo de intervención y 10 % del grupo de control y no hubo eventos de sangrado en ningún grupo.

En 2014 Zhang y cols. (20) publicaron un metaanálisis sobre el uso de dosis reducidas de rTPA en el tratamiento de TEP agudo. Se incluyeron cinco ensayos clínicos con 440 pacientes y se encontró que no existe diferencia en mortalidad ni recurrencia de EP frente a dosis estándar de rTPA o heparina sola. Con respecto al riesgo de sangrado mayor, se evidenció una disminución frente a la dosis estándar de rTPA (OR 0.33; IC95 % 0.12-0.91).

El estudio PEITHO-3 se encuentra en curso y busca estudiar la eficacia y seguridad del uso de dosis

reducidas de alteplase en pacientes con EP de riesgo intermedio alto (30).

b) Procedimientos guiados por catéter

Los procedimientos percutáneos guiados por catéter muestran resultados prometedores, ofreciendo una alternativa tanto eficaz como segura para pacientes con alto riesgo de sangrado (4,23). Sin embargo, no hay muchos estudios que comparen la eficacia de estos procedimientos entre sí, con la terapia trombolítica sistémica y con la anticoagulación.

Un metaanálisis publicado por Kuo y cols. en 2009 (31) incluyó 35 estudios aleatorizados sobre la efectividad de diferentes técnicas de terapia guiada por catéter en el tratamiento de la EP masiva, encontrando una tasa de éxito clínico del 87 %. Por su parte, el metaanálisis de 2018 de Avgerinos y cols. (32) encontró una tasa de éxito clínico del 81.3 %, mortalidad a los 30 días de 8 % y sangrado mayor de 6.7 % al usar trombólisis guiada por catéter en EP de riesgo alto. Por su parte, en EP de riesgo intermedio se evidenció una tasa de éxito clínico del 97.5 %, mortalidad a los 30 días de 0 % y sangrado mayor de 1.4 %.

Los metaanálisis de Kaymaz y cols. (33) en 2018, de Pei y cols. (33) en 2019 y de Wu y cols. (35) en 2020, estudiaron los desenlaces de trombólisis por catéter asistida por ultrasonido en pacientes con EP masiva y submasiva, encontrando una disminución significativa de la presión media de la arteria pulmonar, la relación VD/VI y los índices de Miller y de Qanadli de carga trombotica. En particular Pei y cols. (34) reportaron una mortalidad intrahospitalaria de apenas 2.9 % en este grupo de pacientes, con una tasa de sangrado mayor de 5.4 %.

Los procedimientos percutáneos existentes en la actualidad permiten una trombólisis mecánica, una trombólisis química *in situ* o la combinación de ambas técnicas (4,23,24). Las opciones para trombólisis mecánica incluyen trombolectomía reolítica, por succión, por fragmentación y rotacional (4,14,22). Por su parte, la técnica combinada se hace usualmente por medio de un catéter asistido por ultrasonido como el EKOS® (23,36). En la Tabla 2 se encuentra un resumen de las técnicas más utilizadas.

Tabla 2. Técnicas más utilizadas para trombólisis percutánea en EP aguda

Técnica	Mecanismo de trombólisis	Dispositivo usado	Principio de acción
Fragmentación (23,24,36)	Mecánico	<i>Pigtail</i> de 5F	Catéter rota sobre eje central fragmentando el trombo
Reolítica (23,24)	Mecánico	<i>Angiojet</i> de 6F	Instilación de solución salina que fragmenta el trombo y se aspiran residuos por efecto Venturi
Succión (24,36)	Mecánico	<i>Greenfield</i> de 10F	Capa de succión que aspira el trombo
Trombectomía rotacional (23,24,36)	Mecánico	<i>Aspirex</i> 12F	Centro que rota a 40000 revoluciones por minuto fragmentando el trombo y creando presión negativa que aspira los residuos
Dirigida con catéter asistida por ultrasonido (35)	Mecánico y químico	EKOS®	Desestabilización de estructura de fibrina con ultrasonido que facilita penetración de rTPA <i>in situ</i>

La trombólisis por fragmentación se realiza usualmente con un catéter *Pigtail* de 5F. Se usa una guía central como eje de rotación para el catéter, que genera una fragmentación mecánica del trombo. Este método acarrea riesgo de embolismo en la circulación pulmonar distal, debido a que el trombo principal se rompe en fragmentos más pequeños. Este mecanismo de trombólisis ha demostrado tener una recanalización del 30 % con una supervivencia del 80 % (23,24,37).

La trombólisis reolítica se realiza usualmente con un catéter *Angiojet* de 6F. Este tiene doble lumen: por uno se instila solución salina a presión y por el otro se eliminan los detritos de la lisis del trombo. Al instilar solución salina a presión por un tubo que cambia de diámetro debido a la oclusión ejercida por el trombo, se produce un efecto *venturi* en el que la presión negativa resultante lleva a la aspiración de los detritos por el lumen del catéter. Lo anterior disminuye el riesgo de embolismo distal (23,24,37).

La trombólisis por succión se realiza usualmente con un catéter *Greenfield*, que cuenta con una capa de succión de 5 a 7 mm. Este catéter se inserta a través de la vena femoral y se avanza hasta el sitio del trombo para succionarlo. Tiene una eficacia de extracción del trombo de 76 % con una tasa de supervivencia a 30 días de 70 % (23,24,37).

La trombectomía rotacional se realiza usualmente con un catéter *Aspirex* de 12F. Este cuenta con un centro que rota a 40000 revoluciones por minuto, de manera que además de fragmentar el trombo, crea una presión negativa que succiona los residuos inmediatamente (23,24,37).

Por su parte, una de las alternativas más prometedoras para la realización de trombólisis fármaco-mecánica en EP aguda es el catéter EKOS®. Este cuenta con una unidad de control conectada a un catéter de infusión multilumen, un catéter de liberación inteligente de medicamento y un componente ultrasónico (35). Las ondas de ultrasonido se encargan de desestabilizar las estructuras de fibrina del trombo haciéndolo más permeable a los trombolíticos que se instilan por el catéter de liberación inteligente de medicamento (36). En 2015 Piazza y cols. (38) publicaron el estudio SEATTLE II, un ensayo clínico en pacientes con EP masiva o submasiva que recibieron tratamiento con el catéter EKOS®. Se encontró una disminución de la razón del diámetro de ventrículo derecho sobre el izquierdo a las 48 horas del procedimiento (1.55 vs. 1.13; diferencia media -0.42) y una disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar (51.4 vs. 36.9 mmHg) y del índice de Miller modificado (22.5 vs. 15.8) después del procedimiento. Ningún paciente presentó hemorragia intracraneana y el 10 % presentó sangrado mayor en los 30 días después del procedimiento. Lo anterior sugiere que la trombólisis con catéter EKOS® es eficaz y segura para los pacientes con EP masiva o submasiva.

Comparación entre los métodos de reperfusión y con la anticoagulación

Existen pocos estudios que comparen los diferentes métodos de reperfusión discutidos entre sí y con la anticoagulación en el tratamiento del EP aguda. En 2017 Jiménez y cols. (39) publicaron un metaanálisis en red sobre la eficacia y seguridad de los procedimientos de recanalización en EP aguda. No se encontraron

diferencias significativas en mortalidad por todas las causas con cualquiera de los procedimientos de recanalización y la anticoagulación. Por su parte, la trombólisis sistémica a dosis plena se asoció a un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor (OR 2.39; IC95 % 1.44-3.95) y hemorragia intracraneal (OR 3.66; IC95 % 1.13-11.86) (33).

En el análisis de área bajo la curva de clasificación acumulativa la trombólisis guiada por catéter se asoció a una menor probabilidad de muerte y la trombólisis en dosis reducida se asoció a una menor probabilidad de sangrado mayor. En general, la trombólisis en dosis reducida tuvo un mejor comportamiento con respecto a los desenlaces de eficacia y seguridad (38).

En 2021 se publicaron dos metaanálisis comparando la trombólisis dirigida por catéter con su administración sistémica. El de Pasha y cols. (40) incluyó 8 estudios observacionales y encontró que la trombólisis por catéter se asoció a una menor mortalidad intrahospitalaria (RR 0.52; IC95 % 0.40-0.68) y tasa de hemorragia intracraneal (RR 0.66; IC95 % 0.47-0.94). Por su parte, el metaanálisis de Siordia y cols (41) incluyó únicamente pacientes con EP submasiva y encontró una reducción significativa en mortalidad a 30 días (OR 0.27; IC95 % 0.11-0.67) y a un año (OR 0.50; 0.28-0.89) con el uso de trombólisis por catéter, sin diferencias en sangrado mayor.

Recientemente se publicó también el ensayo SUNSET sPE (42) que comparó en 81 pacientes los desenlaces de trombólisis asistida por ultrasonido contra estándar dirigida por catéter, sin encontrar diferencias significativas entre los dos abordajes con respecto a reducción del trombo a las 48 horas medida usando score de Miller en un control tomográfico.

Si bien el cuerpo de evidencia que se ha construido en los últimos años sobre los métodos de reperfusión dirigidos por catéter muestra sus beneficios, aún hacen falta más estudios para seguir comparándolos y

posicionándolos como una alternativa importante en el tratamiento de la EP aguda (39).

Conclusiones

En el escenario agudo de la EP la terapia trombolítica juega un papel destacado, con indicación clara en el grupo de riesgo alto y controversial en el de riesgo intermedio. El riesgo de sangrado constituye el principal problema de la trombólisis y, frente a él, han surgido alternativas como el uso de dosis reducidas de trombolíticos de forma sistémica o los procedimientos guiados por catéter, con resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad. En la Figura 1 se propone un algoritmo para la toma de decisiones con respecto al uso de estrategias de reperfusión en embolia pulmonar aguda. Idealmente las decisiones sobre el uso de terapia trombolítica en EP aguda deben ser tomadas por grupos interdisciplinarios de respuesta rápida (PERT) (43,44).

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

Disponibilidad de datos

No aplicable.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido con la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como en la redacción y revisión del documento.

Fuentes de financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

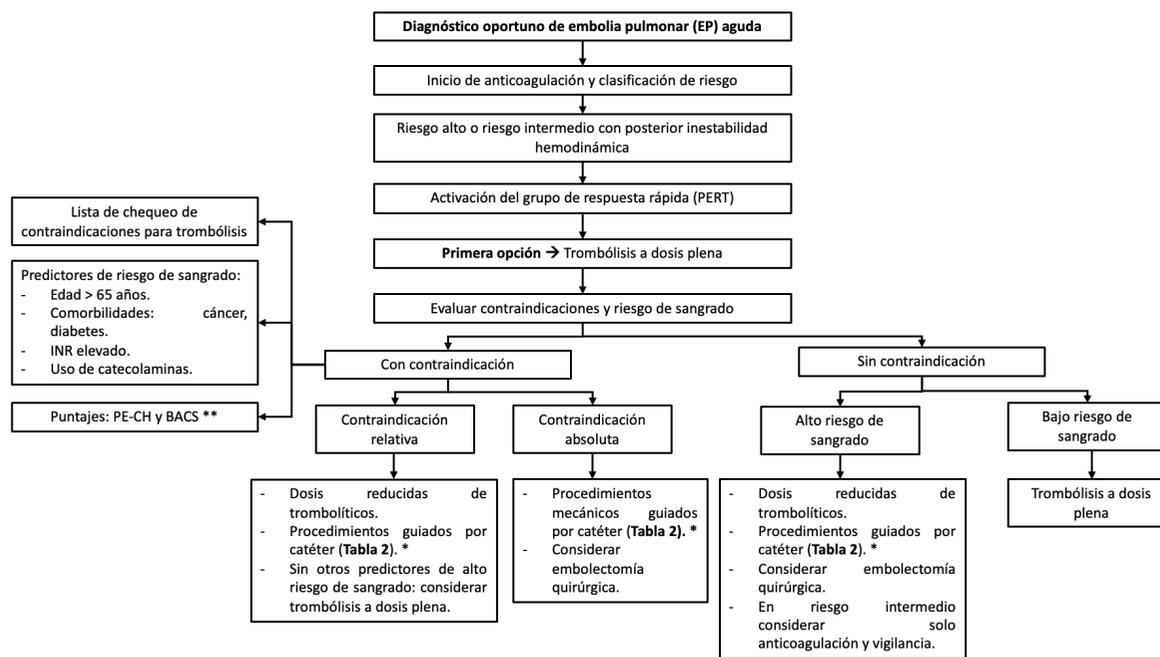


Figura 1. Algoritmo para el uso de estrategias de reperfusión en el paciente con EP aguda

* La elección del procedimiento guiado por catéter debe tomarse evaluando disponibilidad y experiencia del personal médico.

** Se considera alto riesgo de sangrado un puntaje PE-CH ≥ 5 puntos o BACS > 3 puntos.

Referencias

- Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):129–38. PMID: 23940438; PMCID: PMC3718593.
- Dennis R, De Arboleda MN, Rodriguez MN, Salazar MS, Posada PS. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia: Diferencias entre ciudades y especialidades. *Acta Médica Colomb.* 1996;21(2):55–63. ID: lil-183342.
- Dennis R, Rojas MX, Molina Á, Roa J, Granados M, Londoño A, et al. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar: Resultados del registro multicéntrico colombiano (EMEPCO). *Acta Médica Colomb.* 2008;33(3):111–6. ISSN 0120-2448.
- Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care.* 2018;6:16. doi: 10.1186/s40560-018-0286-8.
- Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1660–7. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02381-1.
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis Compared With Heparin for the Initial Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Circulation.* 2004;110(6):744–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for

- Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402–11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
8. Goldhaber SZ. PEITHO Long-Term Outcomes Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1545–8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.027.
 9. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage. *JAMA.* 2014;311(23):2414. doi: 10.1001/jama.2014.5990.
 10. Marti C, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(10):605–14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.
 11. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):CD004437. doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub6.
 12. Izcovich A, Criniti JM, Popoff F, Lu L, Wu J, Ageno W et al. Thrombolytics for venous thromboembolic events: a systematic review with meta-analysis. *Blood Adv.* 2020;4(7):1539–1553. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001513.
 13. Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD004437. doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
 14. Xu Q, Huang K, Zhai Z, Yang Y, Wang J, Wang C. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):810–21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.51.
 15. Gao G, Yang P, Liu M, Ding M, Liu G, Tong Y, et al. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;136(5):932–7. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.012.
 16. Cao J, Cao Y, Chen H, Gao W, Wang Y. Systematic review and meta-analysis for thrombolysis treatment in patients with acute submassive pulmonary embolism. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:275. doi: 10.2147/PPA.S56280.
 17. Liu Y, Lu Y, Song J, Li D, Liu H, Yang J, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134(1):50–6. doi: 10.1016/j.thromres.2014.04.007.
 18. Nakamura S, Takano H, Kubota Y, Asai K, Shimizu W. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1086–95. doi: 10.1111/jth.12608.
 19. Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134(6):1265–71. doi: 10.1016/j.thromres.2014.10.004.
 20. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;133(3):357–63. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.026.
 21. Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis Versus Anticoagulation for the Initial Treatment of Moderate Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care.* 2014;59(12):1880–7. doi: 10.4187/respcare.03197.
 22. Wang T-F, Squizzato A, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood.* 2015;125(14):2191–9. doi: 10.1182/blood-2014-08-559278.
 23. Naidu SG, Knuttinen M-G, Kriegshauser JS, Eversman WG, Oklu R. Rationale for catheter directed therapy in pulmonary embolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(Suppl 3):S320–8. doi: 10.21037/cdt.2017.08.14.
 24. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC

- guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
25. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of Major Hemorrhage Following Fibrinolysis for Acute Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2006;97(1):127–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.117.
 26. Chatterjee S, Weinberg I, Yeh RW, Chakraborty A, Sardar P, Weinberg MD, et al. Risk factors for intracranial haemorrhage in patients with pulmonary embolism treated with thrombolytic therapy Development of the PE-CH Score. *Thromb Haemost*. 2017;117(02):246–51. doi: 10.1160/TH16-07-0588.
 27. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184–8. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00315-9.
 28. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and Safety of Low Dose Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator for the Treatment of Acute Pulmonary Thromboembolism. *Chest*. 2010;137(2):254–62. doi: 10.1378/chest.09-0765.
 29. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the “MOPEIT” Trial). *Am J Cardiol. Excerpta Medica*. 2013;111(2):273–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
 30. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International THrOmbolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost*. 2022;122(5):857-866.
 31. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann L V. Catheter-directed Therapy for the Treatment of Massive Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis of Modern Techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20(11):1431–40. doi: 10.1016/j.jvir.2009.08.002.
 32. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Fish L, Toma C, Chaer M, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(4):530–40. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.03.010.
 33. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S et al. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):179-189. doi: 10.2174/1570161115666170404122535.
 34. Pei DT, Liu J, Yaqoob M, Ahmad W, Bandeali SS, Hamzeh IR et al. Meta-analysis of Catheter Directed Ultrasound-Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 2019;124(9):1470-1477. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.040.
 35. Wu J, Chen H, Yu Y, Peng L, Li J, Liang H et al. Feasibility of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for submassive pulmonary embolism: A meta-analysis of case series. *Clin Respir J*. 2020;14(5):430-439. doi: 10.1111/crj.13155.
 36. EKOS Corporation. EkoSonic MACH4 Endovascular Device Instructions for Use. EKOS corporation [s.f.]. Disponible en: https://www.btg-im.com/BTG/media/EKOS-Files/EKOS%20Instructions%20For%20Use/6998_B_IFU-EkoSonic-MACH4-PE-Peripheral.pdf
 37. Aggarwal V, Nicolais CD, Lee A, Bashir R. Acute Management of Pulmonary Embolism (Internet). American College of Cardiology. 2017. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/10/23/12/12/acute-management-of-pulmonary-embolism>.
 38. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of submassive pulmonary embolism. *Circulation*. 2010;122(11):1124–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961136
 39. Jimenez D, Martin-Saborido C, Muriel A, Za-

- mora J, Morillo R, Barrios D, et al. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2018;73:464-471. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210040.
40. Pasha AK, Siddiqui MU, Siddiqui MD, Ahmed A, Abdullah A, Riaz I et al. Catheter directed compared to systematically delivered thrombolysis for pulmonary embolus: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;53:454-466. doi: 10.1007/s11239-021-02556-7.
41. Siordia JA, Kaur A. Catheter-Directed Thrombolysis versus Systemic Anticoagulation for Submassive Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev*. 2021;18(1):112-117. doi: 10.2174/1573403X17666210603114116.
42. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel J, McDaniel M, Rivera-Lebron BN et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(12):1364-1373. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049.
43. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation*. 2016;133(1):98–103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015086.
44. Rodriguez-Lopez J, Channick R. The Pulmonary Embolism Response Team: What Is the Ideal Model? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(01):051–5. doi: 10.1055/s-0036-1597561.