

## FIBRINOLÍTICOS EN TROMBOEMBOLISMO DE PULMÓN. NUEVAS ALTERNATIVAS PARA UNA INDICACIÓN CONTROVERTIDA

JOSÉ M. CERESETTO

*Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** El uso de fibrinolíticos en el tromboembolismo de pulmón (TEP) es un tema de debate que ha sufrido idas y venidas desde su primera descripción en la década del 60. Esta terapia que puede liberar rápidamente la obstrucción mecánica en la arteria pulmonar, tiene la limitante del alto riesgo hemorrágico. Justamente por la incidencia prohibitiva de sangrado mayor y cerebral, y por la falta de beneficio en la supervivencia, es que solo está indicado el uso de fibrinolíticos sistémicos en el reducido número de pacientes con TEP grave y descompensación hemodinámica. En el TEP de moderado riesgo, aun con sufrimiento del ventrículo derecho (VD), no están indicados. En los últimos años ha surgido la alternativa de combinar bajas dosis de fibrinolíticos liberados localmente en la arteria pulmonar mediante un catéter que puede adjuntarse o no a ultrasonidos en el sitio de la trombosis. Esta forma de administrar los trombolíticos permite corregir la hipertensión pulmonar aguda y liberar el trombo prácticamente sin sangrados mayores o del SNC. Los estudios publicados son muy alentadores, pero la evidencia aún es muy escasa, se requiere un laboratorio de hemodinamia disponible en todo momento y no está exento de riesgos, con un costo considerable. Por el momento solo un reducido número de pacientes con TEP moderado y parámetros de mal pronóstico parece tener indicación para esta alternativa.

**Palabras clave:** fibrinolíticos, tromboembolismo pulmonar, riesgo hemorrágico, catéter

**Abstract** *Fibrinolytics in lung thromboembolism. New alternatives for a controversial prescription.*

The use of fibrinolytics in lung thromboembolism (PTE) is a subject under debate since its first description in the 1960s. This therapy, which can rapidly resolve the mechanical obstruction in the pulmonary artery, has the limiting of a high hemorrhagic risk. Precisely because of the prohibitive incidence of major and cerebral bleeding and the lack of benefit in survival, the use of systemic thrombolytics is only indicated in the small number of patients with severe PE and hemodynamic instability. In moderate-risk PE, even with right ventricular (RV) dysfunction, they are not indicated. In recent years, an alternative has arisen, by combining low doses of fibrinolytics released locally into the pulmonary artery through a catheter that may, or may not, be attached to ultrasound at the site of thrombosis. This way of administering thrombolytics can correct acute pulmonary hypertension and eliminate the thrombus without major or CNS bleeds. Although the published studies are very encouraging, the evidence is still poor, a laboratory of hemodynamics is required at all times and this procedure is not free of risks, with a considerable cost. At the moment, only a small number of patients with moderate PE and poor prognosis seem to have an indication for this new alternative.

**Key words:** fibrinolytics, pulmonary thromboembolism, hemorrhagic risk, catheter

El uso de fibrinolíticos en el tromboembolismo de pulmón (TEP) sigue siendo un problema sin solución para los médicos. La muerte en el TEP ocurre fundamentalmente por una insuficiencia súbita del ventrículo derecho debido a la obstrucción brusca de la arteria pulmonar, que culmina en *shock* cardiogénico por falla de precarga del ventrículo izquierdo<sup>1</sup>. Los trombolíticos pueden disminuir esta masa trombótica con corrección inmediata de la hipertensión pulmonar aguda y sobrecarga

del ventrículo derecho, normalización de los parámetros hemodinámicos y del *shock*, mejorar la oxigenación y flujo capilar y corregir la resistencia pulmonar que ocurre por liberación de sustancias vaso activas. También pueden, eventualmente, lisar trombos remanentes en la pelvis o miembros inferiores y así reducir el riesgo de nuevas embolias<sup>2</sup>. Serían la solución ideal. Sin embargo, teniendo un tratamiento tan simple y a la vez efectivo a mano, su uso se limita a un muy reducido número de pacientes<sup>2-5</sup>. En la práctica todas las guías internacionales de manejo del TEP (ACCP 2016, Sociedad Europea de Cardiología 2014)<sup>3,4</sup> solo "sugieren" trombolíticos sistémicos en el TEP masivo con compromiso hemodinámico (apenas suma el 3-5% de los casos). En una comunicación reciente que refiere la experiencia en el 20% de los hospitales de

Recibido: 13-III-2018

Aceptado: 14-V-2018

**Dirección postal:** Dr. José M Ceresetto, Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires, Solís 2171 PB, 1134 Buenos Aires, Argentina

e-mail: jceresetto@intramed.net

EE.UU., solo 2.1% de los 90 mil pacientes con diagnóstico de TEP recibieron fibrinolíticos entre 2008 y 2011. Aun en el subgrupo que requirió vasopresores, apenas 13.2% fueron tratados con trombolíticos<sup>6</sup>. Todos los estudios que han buscado ampliar el uso de trombolíticos han fracasado porque no logran reducir la mortalidad, y debido a que los fibrinolíticos por vía endovenosa generan un desproporcionado aumento de sangrado mayor que alcanza al 10-20%, con un significativo aumento del sangrado en el sistema nervioso central (SNC), lo que implica una mortalidad superior al 55% y graves secuelas<sup>7</sup>.

Entonces, si no se justifica utilizarlos tempranamente en los pacientes normotensos que tienen dilatación del ventrículo derecho, ¿podemos seleccionar mejor a los pacientes con TEP grave para elegir a los que tienen menor riesgo de sangrado? ¿O tal vez llegó el momento de cambiar la estrategia y modificar la dosis o la forma de administrarlos? El objetivo de este trabajo es revisar el uso de fibrinolíticos en el TEP y evaluar si la nueva propuesta mediante el uso de catéteres con liberación de bajas dosis de estos agentes es igual de efectiva y más segura. Especialmente en el paciente normotenso y con alguno de los criterios de mal pronóstico.

### Estratificación de riesgo en el TEP

Para ayudarnos a identificar al paciente en quien se justifica el uso de fibrinolíticos, se ha propuesto clasificar a los pacientes con TEP según el pronóstico del evento. El TEP puede ser entonces de alto, moderado o bajo riesgo según el estado hemodinámico y el daño en el ventrículo derecho<sup>4,5,8</sup> (Tabla 1 y Figura 1). Así, en los pacientes con TEP masivo, que tienen una alta mortalidad se justificaría correr el riesgo del sangrado. Los pacientes con TEP de bajo riesgo no requerirán fibrinolíticos, debido a que la mortalidad en estos casos es menor al 3%. El dilema está

en qué hacer con los que tienen un TEP sub masivo sin hipotensión, pero con compromiso del VD. Estos pacientes tienen una mortalidad, al mes, de 10 a 20%<sup>9</sup>. En todos los trabajos donde se comparó fibrinolíticos contra heparina en estos pacientes no se logró demostrar una reducción significativa de la mortalidad por TEP, y recientemente tampoco se evidenció una reducción de la capacidad respiratoria a la marcha o de daño crónico como HTP (estudio PEITHO). De este modo, la sola dilatación del VD o su injuria parecen no ser suficientes como indicación del uso de fibrinolíticos, por esto se han propuesto nuevos marcadores de mal pronóstico<sup>10</sup> (Tabla 2), pero ninguno tiene el suficiente valor predictivo positivo para poder ser usado como único determinante del tratamiento fibrinolítico. Necesitamos otros parámetros para poder definir si basta con la anticoagulación o si hay que progresar en el tratamiento con medidas más arriesgadas<sup>2,9</sup>. Tal vez ese sea el principal desafío al que nos enfrentamos en esta enfermedad.

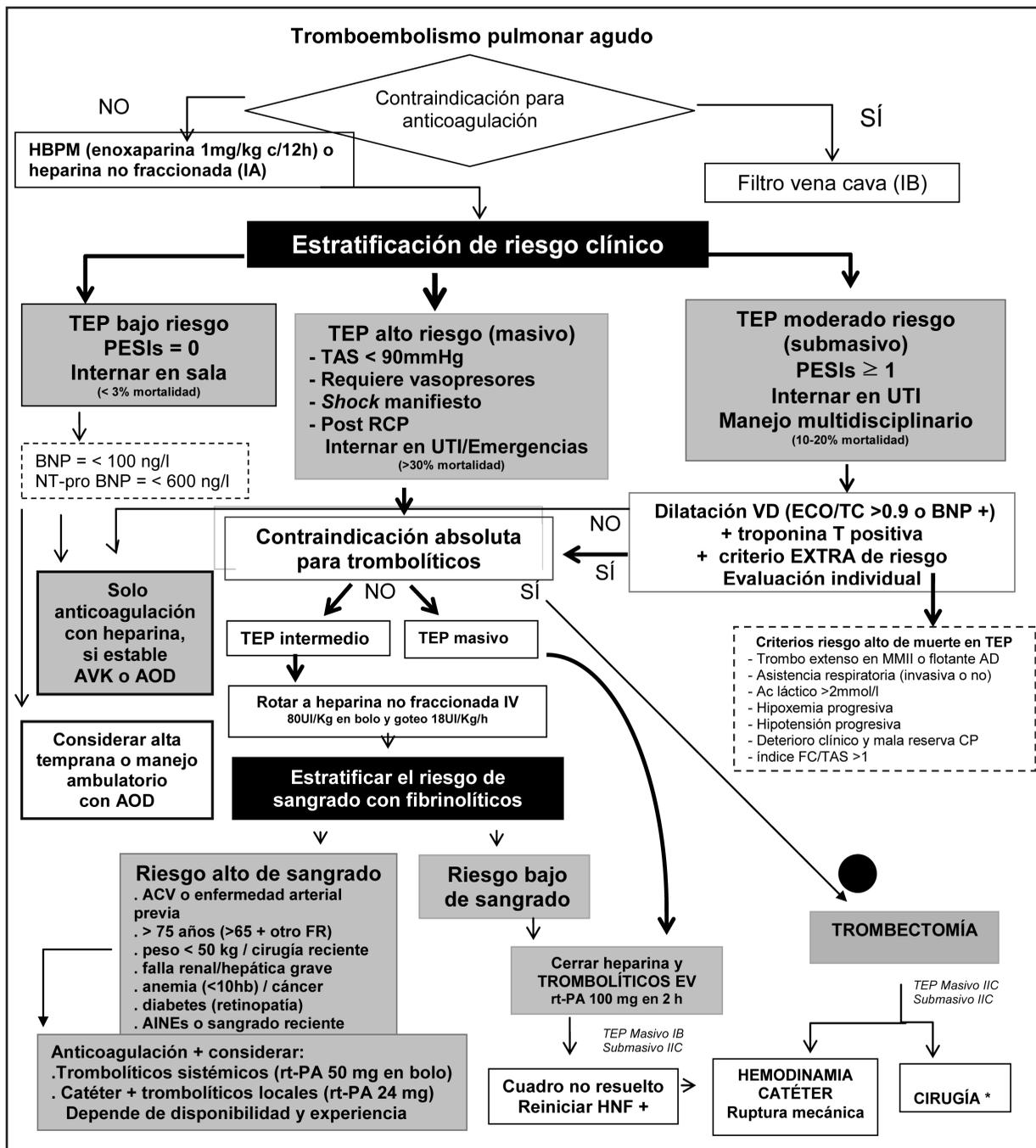
#### *Paciente con TEP masivo (alto riesgo)*

Este paciente rápidamente debe ser evaluado en un servicio de cuidados críticos y recibir fibrinolíticos endovenosos (recomendación grado 1B ACCP); incluso si la sospecha de TEP es muy alta no se necesita la tomografía helicoidal para confirmar el diagnóstico y basta con un ecocardiograma que demuestre la sobrecarga de VD<sup>3</sup>. La evidencia en estos casos extremos no abunda. En un meta análisis, que sumó 154 pacientes en *shock* por TEP masivo, se redujo la mortalidad inmediata de 19.0% a 9.4% con el uso de fibrinolíticos. En otros casos, ante la urgencia, se ha propuesto usar un bolo endovenoso rápido de 50 mg de alteplase (rtPA). Si hay una contraindicación absoluta para fibrinolíticos la recomendación es entonces la trombectomía quirúrgica o mediante uso de catéter<sup>3,5</sup>.

TABLA 1.— *Uso de fibrinolíticos en el tromboembolismo de pulmón (TEP).  
Estratificación de riesgo*

	Características	Frecuencia	Mortalidad
TEP de alto riesgo o grave	<i>Shock</i> -hipotenso refractario (< 90 mmHg)	5%	30% primera semana (70% si hubo paro cardiorrespiratorio), 52% al mes
TEP de riesgo intermedio	Normotenso con falla de VD (dilatación/injuria)	20-40%	5-7% primera semana, 10-20% al mes
TEP de bajo riesgo	Normotenso sin falla del VD	60-80%	1-3% al mes

VD: Ventrículo derecho



\* preferir en casos de trombo en cavidad cardíaca, ECMO o asistencia circulatoria derecha

UTI: Unidad de terapia intensiva; HNF: Heparina no fraccionada; AOD: Anticoagulantes orales directos; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; PESIs: Índice de gravedad de embolismo pulmonar simplificado; TAS: Tensión arterial sistólica; Post RCP: Post-paro cardiopulmonar; rt-PA: Activador del plasminógeno tisular recombinante; ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea; AINEs: Antiinflamatorios no esteroides.

Fig. 1.- Algoritmo de tratamiento del TEP

**Paciente con TEP submasivo (moderado riesgo)**  
Este es el grupo de pacientes más complejo para definir el uso de fibrinolíticos, y sin duda donde un equipo multidisciplinario (terapeuta, neumólogo, cardiólogo, clínico, hematólogo y hemodinamista) podrá ayudar en la

toma de decisiones<sup>5, 11</sup>. El estudio MAPPET3 enroló 256 pacientes con falla de VD y la rama alteplase redujo la muerte o necesidad de escalar el tratamiento de 24% a 10%. Pero el sangrado mayor aumentó significativamente de 0.8% a 3.6% sin reducir la mortalidad. El estudio más

TABLA 2.– Criterios propuestos como marcadores de tromboembolismo de pulmón (TEP) grave

1) Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipotensión arterial (&lt; 90 mmHg) sostenida o que requiere inotrópicos</li> <li>– PESI simplificado alto (alguno de los siguientes)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– &gt; 80 años</li> <li>– Cáncer activo</li> <li>– Enf. cardiopulmonar crónica</li> <li>– Frec. cardíaca &gt; 110 x min</li> <li>– Presión arterial &lt; 100 mmHg</li> <li>– Saturación oxígeno &lt;90%</li> </ul> </li> <li>– Síncope</li> <li>– Con hipoxemia sostenida o si requiere sostén respiratorio (ARM o BIPAP)</li> <li>– Requiere resucitación</li> <li>– Signos de hipoperfusión sistémica:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– extremidades hipotérmicas</li> <li>– oliguria (&lt; 30 ml/hora)</li> <li>– confusión</li> </ul> </li> <li>– Índice de shock: (FC/Tart) &gt;1</li> <li>– Deterioro clínico progresivo</li> </ul>
2) Dilatación de VD	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ECG: eje a la derecha (S1Q3T3), infarto VD</li> <li>– Ecocardiograma: índice VD/VI &gt;0.9, hipocinesia, movimiento paradójal del septum</li> <li>– TC helicoidal: índice VD/VI &gt;0.9, diámetro vena ácigos aumentado</li> <li>– BNP (&gt; 100 pg/ml) o NT-proBNP (&gt; 600 pg/ml)</li> </ul>
3) Injuria de VD	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Troponina T (&gt; 0.1 ng/ml)</li> <li>– Troponina T de alta sensibilidad (&gt;14 ng/l y &gt; 75 años &gt; 45 ng/l)</li> <li>– H FaBP (&gt; 6 mcg/l)</li> </ul>
4) Masa trombótica mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Angio-TC con &gt; 50% arterias pulmonares comprometidas (índice de Miller &gt; 0.5)</li> <li>– Ecografía MMII: TVP Ileo femoral extensa</li> <li>– Dímero-D &gt; 2000 UI/l</li> <li>– TC MMII y pelvis con TVP extensa</li> </ul>
5) Otros criterios descriptos	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lactacidemia &gt; 2 mmol/ml</li> <li>– Refractariedad al tratamiento anticoagulante</li> <li>– Trombo flotante en VD</li> <li>– Mala reserva cardio-respiratoria (EPOC-ICC)</li> <li>– Hiponatremia &lt; 135 mmol/l</li> </ul>

*PESI: Índice de gravedad del embolismo pulmonar; ARM o BIPA: Asistencia médica respiratoria o sistema de ventilación positiva bilateral; FC/Tart: Índice de shock; ECG: Electrocardiograma; VD/VI: Ventriculo derecho/ventriculo izquierdo; BNP: Péptido natriurético cerebral; ANP: Péptido natriurético auricular; H FaBP: Proteína cardíaca transportadora de ácidos grasos; Angio-TC: Angiografía por tomografía computarizada; EPOC - ICC: Enfermedad obstructiva crónica- Insuficiencia cardíaca crónica; TC MMII: Tomografía computarizada de miembros inferiores; TVP: Trombosis venosa profunda.*

grande realizado con fibrinolíticos en TEP submasivo es el PEITHO (un estudio doble ciego con 1006 pacientes). Todos debían tener dilatación e injuria del VD. Fueron tratados con tenecteplase (otro fibrinolítico específico de fibrina) + heparina vs. heparina sola. Nuevamente con los trombolíticos, a pesar de reducir la descompensación hemodinámica de 5.6% a 2.6%, se incrementó el sangrado mayor de 2.4% a 11.5% y el sangrado cerebral de 0.2% a 2.0%. Y no hubo una disminución de la mortalidad, que fue llamativamente baja y menor al 2%<sup>12</sup>. Un metaanálisis que sumó otros 4 estudios (1775 pacientes) con TEP intermedio, evidenció que la mortalidad por TEP se redujo de 3.9% en la rama heparina, a 2.2% en la rama fibrinolíticos,

pero el sangrado mayor aumentó de 3.4% a 9.2% y 1.5% el sangrado cerebral<sup>7</sup>. Con toda esta evidencia, las guías actuales no recomiendan el uso de fibrinolíticos en el TEP submasivo. Solo en pacientes seleccionados con bajo riesgo de sangrado y evidencia clínica de deterioro se considera razonable el tratamiento con estos agentes<sup>3-5</sup>.

### Riesgo de sangrado con agentes fibrinolíticos sistémicos

El sangrado mayor y sangrado fatal por hemorragia intracranial constituyen la principal limitación para el uso generalizado de fibrinolíticos en el TEP. Una revisión sistemática

de todos los trabajos aleatorizados con fibrinolíticos en TEP mostró una incidencia de 9.2% de sangrado mayor en 2115 pacientes, y 1.5% de sangrado cerebral comparado con la rama heparina<sup>7</sup>. Pero ciertos registros (como el ICOPER), sin los estrictos criterios de exclusión de los estudios aleatorizados, y que por lo tanto incluyen a una muestra más realista de la población general, identifican mayor cantidad de pacientes con sangrado grave, que llega a superar el 20%<sup>6</sup>. Otras series demuestran una frecuencia de sangrado en SNC superior al 2-3% y una mortalidad de 55%, con un alto porcentaje de secuelas en los sobrevivientes<sup>14</sup>.

#### *Contraindicaciones absolutas para trombolíticos (ACCP 2016)*

- Antecedente de sangrado en SNC
- Cirugía de SNC o trauma mayor reciente (< 1 mes)
- Tumor en SNC o enfermedad estructural cerebral
- ACV isquémico previo
- Sangrado activo
- Diátesis hemorrágica conocida, RIN > 1.7, plaquetas < 100 000/mm<sup>3</sup>
- Uso de HBPM o anticoagulación oral con AVK o AOD
- Resucitación cardiopulmonar prolongada (> 10 minutos)
- Disección aórtica

#### *Contraindicaciones relativas (ACCP 2016)*

- Edad > 75 años (para otros > 65 años)
- Sangrado reciente < de 1 mes (no en SNC)
- HTA no controlada (> 180 mmHg sistólica)
- Embarazo
- Pericarditis aguda, derrame pericárdico
- Cirugía reciente (< 2-4 semanas)
- Malformaciones vasculares, retinopatía diabética
- Úlcera péptica activa
- Punción vascular no compresible reciente
- Falla renal o hepática grave

En un *score* reciente de riesgo de sangrado cerebral con fibrinolíticos sistémicos en TEP (denominado PE-CH), el hecho de tener enfermedad vascular arterial (IAM, arteriopatía periférica, pero especialmente ACV isquémico previo) o edad mayor a 65 años fueron marcadores de alto riesgo de sangrado<sup>15</sup>. Si consideramos todos los factores descriptos, la lista de contraindicaciones para fibrinolíticos termina siendo muy extensa y diversa. Para algunos expertos, más del 50% de los casos de TEP se terminan excluyendo para el uso de trombolíticos. Por ello es primordial poder identificar adecuadamente a los pacientes con más riesgo de sangrado.

### **Uso de fibrinolíticos sistémicos (endovenosos)**

Las infusiones cortas de 2 h generan menos sangrado mayor y deben ser preferidas sobre las infusiones lentas

de 24-48 h. Además debemos tener en cuenta la ventana útil de estos agentes de hasta 14 días luego del evento tromboembólico, pero cuanto más cercano estemos del inicio de la sintomatología, mayores son las posibilidades de una reperfusión significativa<sup>16</sup>.

1) Alteplasa (tPA): activador tisular de plasminógeno recombinante, está disponible en frascos de 50 mg. Permite una acción localizada sobre el coágulo de fibrina porque solo activa plasminógeno en la superficie del coágulo. Su vida media es de 5 minutos y se cataboliza en el hígado. La dosis para TEP es 100 mg (10 mg como bolo IV en 1-2 minutos y luego 90 mg por goteo endovenoso en 2 horas). Si el paciente pesa < 65 kg dar 1.5 mg/kg total. Puede usarse en conjunto con heparina no fraccionada (HNF).

2) Estreptoquinasa: frascos de 1.5 millones UI. Es un activador sistémico de la fibrinólisis. La dosis en TEP es 1.5 millones UI en 2 horas o 250 000 UI en 30 minutos y luego 100 000 UI/hora por 12-24 h. La estreptoquinasa es antigénica e induce la formación de anticuerpos. Su vida media es de 11-13 minutos por la rápida inactivación de anticuerpos circulantes producidos por exposición previa al estreptococo. En ausencia de estos anticuerpos, la vida media puede aumentar hasta 2 h.

Si bien las guías de EE.UU. recomiendan para ambos agentes suspender el goteo de HNF previo al tratamiento, las guías europeas autorizan el uso de tPA en forma conjunta<sup>3, 7</sup>. En caso de suspender el tratamiento con HNF, luego de terminado el goteo del fibrinolítico, si el aPTT se mantiene por debajo de 80 segundos o el nivel de fibrinógeno es >100 mg/dl se puede reiniciar la HNF. Si luego de 24 h el paciente está estable y sin sangrados, se podría rotar a HBPM o, eventualmente, a uno de los nuevos anticoagulantes orales directos<sup>3-5, 16</sup>.

#### *Bajas dosis de fibrinolíticos sistémicos*

En muy pocos estudios se evaluó dar alteplasa al 50% de la dosis. En el estudio MOPPETT, 121 pacientes con TEP submasivo (por angiografía presentaban un compromiso de 70% del árbol vascular) recibieron 50 mg de alteplasa en 2 h vs. tratamiento convencional con heparina. Y si bien no hubo diferencia en la mortalidad, sí se redujo significativamente la HTP a 2 años, de 57% a 16%, y sin diferencias en los sangrados<sup>5</sup>. En las guías de la ACCP<sup>3</sup> solo se recomienda esta dosis menor en pacientes con alto riesgo de sangrado o en situaciones extremas que requieran un bolo rápido como último recurso. Algunos expertos también han sugerido su uso en pacientes más añosos, frágiles, con peso menor a 50 kg y con otras contraindicaciones relativas<sup>16</sup>.

### **Alternativa a fibrinolíticos sistémicos mediante uso de trombolíticos dirigidos por catéter (cdt)**

Se ha planteado que el uso *in situ* de muy bajas dosis de fibrinolíticos (25% de la dosis endovenosa), puede ser

igualmente eficiente que los trombolíticos sistémicos y con un menor riesgo hemorrágico<sup>17</sup>. Especialmente en los pacientes con TEP submasivo. Este concepto, que no es nuevo, se ha revitalizado en los últimos años debido al fracaso en la indicación de fibrinolíticos sistémicos hasta el punto que, en algunas instituciones, se considera el uso de bajas dosis de fibrinolíticos liberados por catéter como el nuevo paradigma, en pacientes con criterios de TEP y disfunción del VD, normotensos. En algunos registros de uso de fibrinolíticos hasta el 30% de los casos recibieron bajas dosis liberadas por catéter<sup>18</sup>. Si bien la única indicación vigente, en las guías internacionales para el uso de fibrinolíticos locales en TEP, es en pacientes con alto riesgo de sangrado y moderado a alto riesgo de muerte por la embolia (o ante el fracaso de un primer curso de tratamiento con trombolíticos sistémicos), esto podría cambiar pronto. En estos estudios, la eficacia del procedimiento es superior al 90%, con mejoría o normalización de la HTP, el índice cardíaco, la función del VD y una reducción en la masa trombotica pulmonar, medida por el *score* de Miller. Y se lo considera más seguro por la liberación localizada de una dosis menor de fibrinolíticos. La alternativa de agregar ultrasonido, que separa fibras de fibrina y aumenta la permeabilidad a los trombolíticos locales, es una interesante mejoría teórica en el procedimiento<sup>17,18</sup>. En los informes se han descrito muy rara vez eventos hemorrágicos graves o sangrado del SNC. Solo en el paciente con TEP masivo y con múltiples intentos de acceso vascular se ha encontrado sangrado significativo, por lo que se sugiere siempre guiar con ecografía al catéter pulmonar<sup>19</sup>. La dosis de tPA es de 2 mg en bolo por cada catéter y luego 1 mg/hora por 24 h o 1 mg/h por 12 h (si es bilateral) hasta totalizar 24 mg de la droga. Si bien no se suspende el goteo de heparina sódica durante el procedimiento, se reduce la dosis y se busca como objetivo un aPTT de 40-60 segundos. Recientemente se han publicado diversos trabajos con esta metodología en TEP submasivo. En el estudio SEATTLE II, 150 pacientes con TEP masivo o submasivo recibieron 24 mg de alteplasa liberada localmente por catéter. Se consiguió, en 24 h, corregir la dilatación del VD y reducir la HTP en un 30%, sin ningún sangrado cerebral y solo 10% de sangrado mayor<sup>20</sup>. En otro estudio, el ULTIMA, con 59 pacientes, se observó una rápida mejoría de los parámetros de dilatación del VD y nada de sangrados (apenas 3.6% de sangrado menor)<sup>21</sup>. En los 102 pacientes del registro PERFECT no hubo diferencias entre los pacientes que recibieron trombolíticos, con o sin ultrasonido, y aquellos en los que se empleó solo un método mecánico. Una revisión reciente que sumó un total de 422 pacientes, confirmó la baja incidencia de sangrado (< 10%) con muy escasos eventos de sangrado cerebral (0.28%) y mejoría del índice VD/VI y de la HTP. Sin embargo, la mayoría fueron estudios retrospectivos, sin grupo control y en pacientes seleccionados<sup>22</sup>.

Este método también tiene algunas limitaciones<sup>23</sup>:

1) La necesidad de contar con disponibilidad, 24 horas/7 días, de un laboratorio de hemodinamia con experiencia en esta práctica, que pueda intervenir de inmediato. En los casos de TEP masivo con *shock*, el tiempo es una limitante que aleja la posibilidad del uso de CDT en la urgencia extrema.

2) Es un procedimiento que no está libre de potenciales complicaciones, como hematoma en el sitio de acceso vascular, disección o ruptura de la arteria pulmonar (y eventualmente hemopericardio), ruptura de válvula tricúspide o arritmias. Estas complicaciones son muy infrecuentes en centros con personal entrenado.

3) La escasa evidencia con que contamos hasta ahora, que apenas suma 600 pacientes en 35 publicaciones y muy pocos estudios prospectivos.

4) El costo del procedimiento es elevado, cada catéter del moderno *Ekosonic Endovascular System®* tiene un costo de 5 000 dólares y se necesitan al menos dos catéteres para tratar un TEP bilateral de alto riesgo.

5) En algunos casos, la futilidad o falla en el tratamiento con uso de CDT por ventana de tiempo muy prolongada desde el inicio de los síntomas, o pacientes que ya ingresaron en ECMO por TEP masivo, y son refractarios al tratamiento con bajas dosis de fibrinolíticos.

En conclusión, los fibrinolíticos en el TEP constituyen una herramienta que todavía no está completamente desarrollada. Definitivamente son útiles en mejorar los parámetros hemodinámicos y la oxigenación de tejidos, y deben ser tenidos en cuenta en algunos grupos de pacientes muy comprometidos, por encima del tratamiento anticoagulante tradicional. Por otro lado, la evidencia en estudios clínicos muestra que hay un aumento prohibitivo del sangrado mayor e intracraneal en la rama de trombolíticos, por lo que todo depende de los riesgos y beneficios en cada caso individual. Solo el paciente inestable, en *shock* y con riesgo de muerte inminente sigue requiriendo de un fibrinolítico endovenoso por vía sistémica, como primera línea de tratamiento. En pacientes normotensos con sufrimiento del ventrículo derecho la recomendación es no utilizar trombolíticos sistémicos y tan solo considerarlos en pacientes seleccionados cuidadosamente, con bajo riesgo de sangrado y persistentemente sintomáticos (ACCP recomendación grado 2B). Es en este punto de incertidumbre donde se ha colado la tentadora alternativa de juntar bajas dosis de un fibrinolítico con el uso de un catéter en la arteria pulmonar (con o sin ultrasonido). Hasta el momento estos pacientes presentan muy baja incidencia de sangrado mayor y casi ningún sangrado cerebral. Esta indicación parece especialmente tentadora en pacientes con contraindicaciones relativas para trombolíticos sistémicos, o que son percibidos como de alto riesgo de sangrado y que presentan TEP submasivo, con parámetros de mal pronóstico o deterioro hemodinámico progresivo. Pero por el momento no contamos con sufi-

ciente cantidad de estudios bien diseñados, que avalen la nueva propuesta. Por otro lado, hay que tener en cuenta los costos del procedimiento. Hasta que se cuente con estos datos, tal vez en centros con mayor experiencia y recursos se podría administrar un fibrinolítico mediante catéter intrapulmonar. La evidencia actual no permite avalar aún su uso generalizado.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788-830.
- Long B, Koyfman A. Current controversies in thrombolytic use in acute pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2016; 51: 37-44.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 36: 2642.
- Hao Q, Dong BR, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 30: CD004437.
- Bradford MA, Lindenauer PK, Walkey AJ. Practice patterns and complication rates of thrombolysis for pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 313-21.
- Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414-21.
- Ceresetto JM. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016; 71: 36-46.
- Pruszczyk P. Have we found how to identify candidates for thrombolysis among normotensive patients with acute pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2016; 47: 1054-6.
- Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Prognostic value of biomarkers in acute non-massive pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2015; 193: 639-51.
- Cáneva JO, Sheridan L, Klin P, Ossés JM, Valdivieso L, Wagner G. Pharmacological and mechanical thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 124-6.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11.
- Wang TF, Squizzato A, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Blood* 2015; 125: 2191-9.
- Daley MJ, Murthy MS, Peterson EJ. Bleeding risk with systemic thrombolytic therapy for pulmonary embolism: scope of the problem. *Ther Adv Drug Saf* 2015; 6: 57-66.
- Chatterjee S, Weinberg I, Yeh RW, 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: 246-51.
- Tapson VF, Friedman O. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: who and how. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017; 20: 162-74.
- Barco S, Konstantinides SV. Catheter-directed thrombolysis for acute pulmonary embolism: where do we stand? *Lung India* 2017; 34: 221-2.
- Kesselman A, Kuo WT. Catheter-directed therapy for acute submassive pulmonary embolism: summary of current evidence and protocols. *Tech Vasc Interv Radiol* 2017; 20: 193-6.
- Avgerinos ED, Abou Ali AN, Liang NL, et al. Predictors of failure and complications of catheter-directed interventions for pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017; 5: 303-10.
- Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A Prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1382-92.
- Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-86.
- Lou BH, Wang LH, Chen Y. A meta-analysis of efficacy and safety of catheter-directed interventions in submassive pulmonary embolism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21: 184-98.
- Abou Ali AN, Liang NL, Chaer RA, Avgerinos ED. Catheter interventions for pulmonary embolism: are they really that safe? *Am J Cardiol* 2016; 118: 307-8.

-----

*Nada importa saber o no la vida de cierta clase de hombres que todos sus trabajos y afanes los han contraído a sí mismos, y ni un solo instante han concedido a los demás, pero la de los hombres públicos, sea cual fuere, debe siempre presentarse, o para que sirva de ejemplo que se imite, o dé una lección que retraiga de incidir en sus defectos. Se ha dicho, y dicho muy bien, "que el estudio de lo pasado enseña cómo debe manejarse el hombre en lo presente y porvenir", porque; desengañémonos, la base de nuestras operaciones siempre es la misma, aunque las circunstancias alguna vez la desfiguren.*

Manuel Belgrano (1770-1820)