

TROMBOLISIS FARMACOLÓGICA Y MECÁNICA EN TROMBOEMBOLISMO PULMONAR SUBMASIVO**JORGE O. CÁNEVA¹, LUCAS SHERIDAN¹, PABLO KLIN², JUAN M. OSSÉS¹, LEÓN VALDIVIESO³, GRACIELA WAGNER¹***¹Sección Neumonología, ²Unidad Cuidados Intensivos Telemétricos, ³Unidad Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina*

Resumen La enfermedad tromboembólica pulmonar, en sus formas aguda, subaguda o crónica, presenta dificultades para su tratamiento y tiene elevada morbimortalidad. La gravedad del evento agudo y su potencial compromiso sobre la función del ventrículo derecho necesitan estrategias terapéuticas, a veces combinadas, para cambiar el curso de la enfermedad a favor de la supervivencia del paciente. Las trombolisis farmacológica y mecánica son instrumentos útiles para tratar un evento embólico pulmonar agudo grave. Se presenta el caso de una joven que desarrolló una embolia pulmonar submasiva de instalación subaguda en quien la terapia combinada y secuencial trombolítica, farmacológica y mecánica, fue exitosa.

Palabras clave: trombosis venosa, embolia pulmonar, terapia trombolítica, trombolisis mecánica

Abstract *Pharmacological and mechanical thrombolysis in submassive pulmonary embolism.* Thromboembolic pulmonary disease is challenging for physicians when diagnosed in acute, sub-acute and chronic clinical patients, not only due to its morbi-mortality, but also because of its complex therapeutic management. Severity of the acute condition and potential commitment of right ventricular systolic function require therapeutic strategies, sometimes combined, in order to change the disease's course, optimizing patient survival. Pharmacological and mechanical thrombolysis are useful therapeutic tools for patients suffering from severe acute pulmonary embolism. This study refers to a young woman who developed a sub-massive pulmonary embolism, of sub-acute onset. She underwent the combined sequential therapeutic strategy of pharmacological and mechanical thrombolysis with successful outcome.

Key words: venous thrombosis, pulmonary embolism, thrombolytic therapy, mechanical thrombolysis

La enfermedad tromboembólica venosa tiene una mortalidad que va del 1 al 60% de acuerdo a la gravedad y al tratamiento instaurado¹⁻³. Tromboembolismo pulmonar (TEP) submasivo es aquel que se presenta con estabilidad hemodinámica pero con evidencia de compromiso cardíaco derecho, ya sea por su clínica, ecocardiografía, tomografía axial computarizada (TAC) o elevación de biomarcadores (BNP y troponina)⁴. Por otra parte, del 2 al 4% de los pacientes que sobreviven a un episodio de TEP agudo desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), definida como la persistencia de hipertensión pulmonar (HP) luego de 6 meses del cuadro agudo; por estos motivos se deben adoptar medidas inmediatas y resolutivas^{1,4-6}.

Se presenta el caso de una paciente joven con diagnóstico de TEP submasivo, en quien el tratamiento

trombolítico secuencial farmacológico y hemodinámico, donde la falta de resolución del cuadro con el tratamiento farmacológico inicial fibrinolítico dio paso a la aplicación del tratamiento hemodinámico instrumental con catéter, mediante la trombofragmentación y aspiración de los trombos, resultó exitoso.

Caso clínico

Mujer de 25 años de edad con antecedentes de uso de anticonceptivos orales durante los 3 años previos al ingreso, derivada para estudio de su hipertensión pulmonar (HP). Refería disnea clase funcional III, asociada a reciente aparición de edema, eritema e impotencia funcional en miembro inferior izquierdo 24 horas previas a la derivación. Diagnósticos presuntivos: trombosis venosa profunda (TVP) y TEP agudo. Al ingreso: afebril; presión arterial 100/60 mm Hg, Fc 120/min, FR 19/min, SpaO₂ en aire ambiente 98%. Soplo sistólico eyectivo 3/6 mesocárdico irradiado a área pulmonar. Edema en miembro inferior izquierdo hasta raíz de muslo, Homans presente. Laboratorio: leucocitosis (15 200/mm³), resto del laboratorio normal; coagulación normal. Subunidad β de gonadotropina coriónica humana normal. Ecografía Doppler venosa de miembros inferiores: TVP femoral profunda izquierda. ECG: taquicardia sinusal, agrandamiento de aurícula derecha, eje QRS con rotación horaria e isquemia subepicárdica inferior y anteroseptal. Radiografía de tórax: índice

Recibido: 18-X-2012

Aceptado: 12-IX-2013

Dirección postal: Dr. Jorge O. Cánova, Sección Neumonología, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Av. Belgrano 1782, 1093 Buenos Aires, Argentina
 Fax: (54-11) 4378-1200 e-mail: jcanova@ffavaloro.org

cardiorádico 50%, rectificación del arco medio, hilio pulmonar derecho aumentado de tamaño, aumento del diámetro transversal de la arteria pulmonar derecha, hiperclaridad en campo medio y parte del superior de la playa pulmonar derecha y en toda la playa pulmonar izquierda. Angiotomografía axial computarizada (angioTAC) de tórax multicorte 64 detectores con protocolo para TEP: múltiples imágenes de defecto de relleno endoluminal de ramas lobares y segmentarias de ambos pulmones, algunas de ellas de tipo excéntrico (sugestivas de embolia crónica) y otras de tipo concéntrico o central (sugestivas de embolia aguda) (Fig. 1); dilatación del tracto de salida de la arteria pulmonar (31 mm) y signos de sobrecarga del VD. Parénquima: opacidades densas en segmento lateral del lóbulo medio y región basal posterior del lóbulo inferior derecho (LID) compatibles con infarto pulmonar y, en el segmento apical del lóbulo superior izquierdo (LSI), imagen en vidrio esmerilado interpretada como probable infarto con hemorragia alveolar. Ecocardiograma Doppler (EcD) al ingreso: PSAPe 74 mm Hg, dilatación grave y deterioro moderado a grave de la función sistólica del ventrículo derecho (FSVD). BNP: 780 pg/ml (referencia hasta 142 pg/ml). Interpretación: TEP submasivo. Recibió trombolisis sistémica con 100 mg de rt-PA en 2 horas, continuando con heparina no fraccionada endovenosa. Al día siguiente, nueva angioTAC de tórax: recanalización de la arteria del LSI y oclusión completa de la arteria del LID, con aumento de tamaño del infarto pulmonar en el LID. Por progresión del compromiso pulmonar, se indicó nueva trombolisis con estreptoquinasa a dosis de carga (250 000 UI) seguida de dosis de mantenimiento (1 250 000 UI) continuando luego con heparina no fraccionada EV. Un EcD realizado 48 h después de la segunda trombolisis mostró persistencia de la HP y del compromiso ventricular derecho: PSAPe 63 mm Hg; FSVD con deterioro moderado a severo y derrame pericárdico leve. Ante el fracaso del tratamiento farmacológico previo se decidió tratamiento instrumental por vía percutánea (trombolisis mecánica con catéter). Se realizaron mediciones hemodinámicas y angiografía pulmonar antes y después del procedimiento. La presión media en la arteria pulmonar al inicio del procedimiento fue de 36 mm Hg y al finalizar de 29 mm Hg. La arteria del LID presentaba una lesión oclusiva proximal total, y pudo ser recanalizada en forma completa. La rama posterolateral del LSI, ocluida en su totalidad, también pudo ser recanalizada. La rama del LII, con una estenosis grave, fue recanalizada parcialmente quedando una estenosis residual del 50%. Se implantó un filtro en vena cava inferior.

La evolución, en los 3 siguientes días, fue sin disnea y con buena tolerancia a la deambulación progresiva. Un nuevo EcD, dos días luego de la trombolisis mecánica, mostró PSAPe de 46 mm Hg, deterioro moderado de la FSVD, sin derrame pericárdico; la determinación de BNP era de 198 pg/ml. Cuarenta y ocho horas más tarde egresó con tratamiento anticoagulante con enoxaparina subcutánea, 60 mg cada 12 h por 3 semanas, y luego acenocumarol vía oral, asociado a tratamiento antihipertensivo pulmonar con sildenafil (75 mg/día) sobre la base de haber interpretado que tenía evidencia angiográfica de eventos embólicos crónicos. Tres semanas después del alta realizó una prueba de marcha de los 6 minutos (PM6M): distancia 456 m, sin desaturación al esfuerzo y un índice de Borg modificado de 3 (moderado). Estudios de trombofilia: negativos.

Nuevo EcD, 3 meses más tarde evidenció PSAPe 37 mm Hg, con dimensiones y FSVD conservadas; BNP 64.7 ng/ml. Nueva PM6M: distancia recorrida 480 m, sin desaturación al esfuerzo, con Borg 1 (muy débil). La ecografía Doppler de miembros inferiores mostraba recanalización completa de la vena femoral profunda izquierda sin secuelas de insuficiencia valvular.

A los 6 meses se encontraba asintomática (sin disnea); EcD: PSAPe 41 mm Hg; TAPSE (*tricuspid anular plane systolic excursion*) 24 mm, dimensiones y FSVD conservadas. PM6M: 528 m, sin desaturación, Borg 1 (muy débil); BNP 23.9 pg/ml.

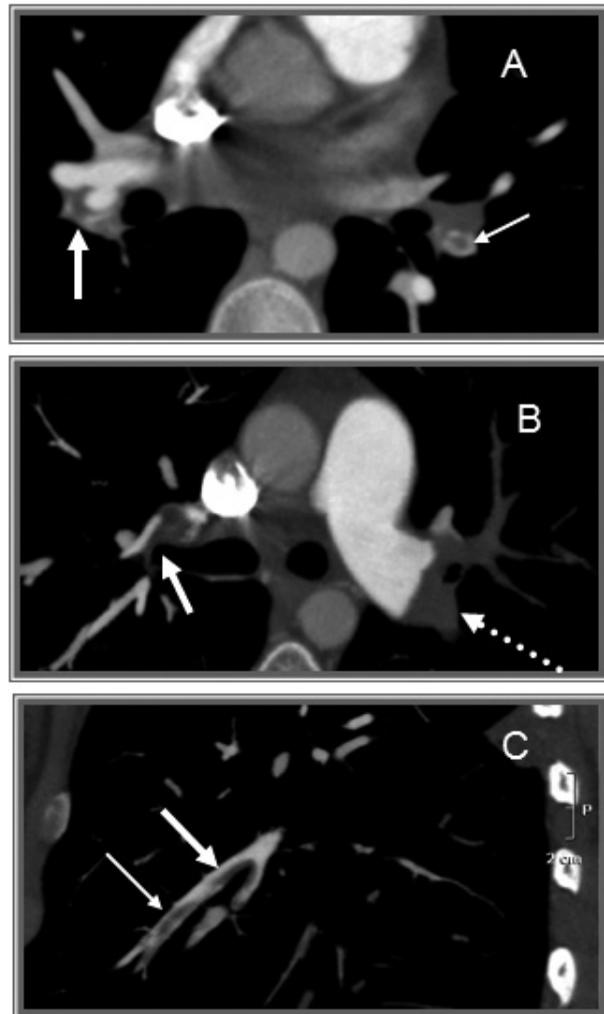


Fig. 1.- Angiotomografía computarizada de tórax con protocolo para evaluar tromboembolismo pulmonar (TEP). Se observan imágenes de defecto de relleno compatibles con TEP agudo y subagudo: paneles A, B y C. Panel A: flecha delgada muestra defecto de relleno central compatible con trombo/émbolo agudo; flecha gruesa muestra defecto de relleno periférico compatible con trombo/émbolo subagudo/crónico. Panel B: flecha gruesa indica defecto de relleno periférico; flecha punteada indica oclusión completa de la arteria pulmonar izquierda. Panel C: flechas delgada y gruesa, ídem descripción panel A.

Discusión

En el presente caso, el consumo de anticonceptivos orales apareció como el único factor de riesgo asociado¹. La sobrecarga del circuito derecho, ya sea por ECG, ecocardiografía, angioTAC o elevación de biomarcadores (BNP o troponina) define al cuadro como TEP submasivo. Los objetivos del tratamiento para el TEP agudo van desde disminuir la morbimortalidad a corto y mediano plazo hasta prevenir el desarrollo de complicaciones a largo plazo, como la HPTEC⁴. De acuerdo a múltiples registros internacionales, la mortalidad a corto plazo directamente atribuida a TEP submasivo tratado solo con

anticoagulación convencional se encuentra entre el 4 y 13%⁷⁻⁹. Si bien el uso de fibrinolíticos no ha evidenciado disminución de la mortalidad a corto plazo, sí disminuiría la disfunción persistente del VD, la probabilidad de desarrollar HPTEC y el compromiso en la calidad de vida de estos pacientes^{4, 10-11}.

El tratamiento endovascular, también conocido como terapia dirigida por catéter (trombofragmentación y aspiración por cateterismo), ha demostrado una tasa de éxito del 86.5% y una tasa de complicaciones, entre menores y mayores, del 7.9%¹². No existe un protocolo estándar de esta técnica. Si bien existen diferentes tipos de catéteres, el tipo *pigtail* ha sido el más utilizado por su amplia disponibilidad y bajo costo con respecto a dispositivos de rotación y aspiración mecanizados; incluso, estos últimos conllevan un mayor riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento^{11, 13}. A pesar de la falta de una indicación de tratamiento oficial, los expertos han recomendado la integración de la terapia dirigida por catéter en algoritmos de procedimiento, particularmente en los pacientes en *shock* por TEP masivo¹¹. Otros autores plantean que esta terapia debería ser considerada en los casos de TEP submasivo y disfunción del VD mientras la presión arterial sistémica esté preservada, y de esa manera se pueda prevenir el fallo del VD¹⁴. El procedimiento posee varias ventajas; una es que el mismo incluye un componente tanto diagnóstico como terapéutico, dado que los efectos del tratamiento pueden ser monitoreados mediante la angiografía pulmonar en tiempo real; otro es que la fragmentación y aspiración pueden resolver el compromiso hemodinámico inmediatamente logrando la desobstrucción y la fragmentación de los trombos en la circulación pulmonar mayor; también, posterior a la fragmentación, una mayor superficie queda expuesta a la acción de los fibrinolíticos de aplicación local si es que se decidiera por este complemento, lo que redundaría en menor carga farmacológica y menor tiempo para la acción fibrinolítica¹¹.

En el seguimiento a mediano plazo, realizado principalmente mediante EcD y BNP, es útil demostrar la mejoría de los parámetros cardiocirculatorios¹⁵. El análisis del caso sugiere que la administración de trombolíticos puede ser seguida de éxito parcial, quedando en algunos casos una carga residual de trombo en la circulación pulmonar. No existen recomendaciones específicas sobre cuándo enfocar la búsqueda del material trombótico residual, siendo escasas las referencias de trombolisis fallida o con éxito parcial¹⁶. La persistencia de la HP, la disfunción del VD, la persistencia de la hipoxemia, el desarrollo de infarto pulmonar en forma progresiva o de cavitación pulmonar podrían motivar una evaluación más agresiva, y es probable que el beneficio sea mayor cuanto antes sea implementada. Por ello, en el presente

caso, se quiere resaltar que el tratamiento combinado y secuencial (fibrinolítico farmacológico e instrumental) de un TEP submasivo condujo a la resolución exitosa del cuadro clínico.

Agradecimientos: Los autores agradecen al laboratorio Bayer S.A. por el apoyo recibido para la publicación editorial del presente manuscrito. Asimismo, se deja constancia que el mencionado laboratorio no ha participado de modo alguno en la concepción, redacción, contenidos ni en la decisión de publicación del manuscrito.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Álvarez-Sala Walther J L. Neumonología Clínica. Barcelona: Elsevier, 2010.
2. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 266-74.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
4. Jaffr M, McMurtry M, Archer S, 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.
5. Piazza G, Goldhaber S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364: 351-60.
6. Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
7. Todd JL., Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2009; 135: 1321-9.
8. Goldhaber S, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
9. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism; *Chest* 2004; 125: 1539-45.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(suppl 2): e419-94S.
11. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1431-40.
12. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of interventional radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: S199 -S202.
13. Consenso de enfermedad tromboembólica. Consenso Argentino SAC. *Rev Argent Cardiol* 2009; 77: 411-28.
14. Goldhaber SZ. Integration of catheter thrombectomy into our armamentarium to treat pulmonary embolism. *Chest* 1998; 114: 1237-8.
15. Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 496-501.
16. Meneveau N, Séronde MF, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-50.