



Tratamiento de la embolia pulmonar con trombolisis dirigida por catéter asistido por ultrasonido (EKOS)

RESUMEN

Antecedentes: el embolismo pulmonar masivo se caracteriza por inestabilidad hemodinámica o colapso circulatorio y el pulmonar submasivo, o de riesgo intermedio, se asocia con disfunción ventricular derecha, a su vez vinculada con elevación de biomarcadores de daño miocárdico (troponina I) y presión arterial normal.

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento con aspiración con catéter y trombolisis dirigida en pacientes de riesgo intermedio y alto con contraindicación para trombolisis sistémica.

Material y método: estudio piloto, no comparativo, en un solo centro (Hospital Central Militar, Ciudad de México) efectuado en pacientes a quienes se realizó angiografía pulmonar con trombectomía por aspiración con catéter JR 8 Fr y aplicación de trombolítico dirigido por catéter, con asistencia de ultrasonido (EKOS), con infusión continua del fibrinolítico durante 10 a 20 horas. Al día siguiente se les realizó una angiografía pulmonar de control para valorar el retiro del sistema EKOS o efectuar otra intervención.

Resultados: se estudiaron 17 pacientes, casi todos con riesgo intermedio de mortalidad temprana por tromboembolia pulmonar, con 82% (n=14). El índice de Miller alto (>0.522) antes de la intervención se observó en 52.9% (n=9) y posterior a la intervención en 5.8% (n=1).

Palabras clave: embolia pulmonar, trombectomía percutánea, trombolisis, índice de Miller, hipertensión pulmonar.

Hugo Gutiérrez-Leonard¹
Luis Enrique Berumen-Domínguez²
Aldo Siney Hernández-Casas³
Higinio García-Velásquez⁴
Bruno Fuentes-Córdova⁴
Ricardo Aguilar-Oliva³

¹ Cor. M.C., cardiólogo intervencionista, jefe del área de Medicina Interna.

² M.M.C., cardiólogo intervencionista, jefe del servicio de Hemodinamia.

³ M.M.C., residente de Cardiología Intervencionista.

⁴ Residente de Cardiología Intervencionista. Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Treatment of pulmonary embolism with catheter-directed thrombolysis assisted by ultrasound (EKOS)

ABSTRACT

Background: Massive pulmonary embolism is characterized by hemodynamic instability or circulatory collapse and submassive or intermediate-risk lung, is associated with right ventricular dysfunction, in turn linked with elevated biomarkers of myocardial injury (troponin I) and normal blood pressure.

Recibido: 14 de octubre 2015

Aceptado: 3 de febrero 2016

Correspondencia

Cor. M.C. Hugo Gutiérrez Leonard
José Rubén Romero 1
53100 Naucalpan, Estado de México.
hugogutierrez_leonard@hotmail.com

Objective: To evaluate the results of treatment with aspiration catheter directed thrombolysis in patients with intermediate and high risk with contraindications to systemic thrombolysis.

Material and methods: Non-comparative, single-center (Hospital Central Militar, Mexico City) performed in patients in whom pulmonary angiography was performed aspiration thrombectomy catheter 8 Fr JR and application of thrombolytic catheter directed, assisted by ultrasound (pilot study EKOS), with continuous infusion of the fibrinolytic for 10 to 20 hours. The next day he underwent pulmonary angiogram to assess EKOS removal system or make new intervention.

Results: The group of 17 patients, most patients are stratified in to an intermediate risk of early death from pulmonary thromboembolism, 82% (n = 14). Miller's score high (>0.522) before surgery was observed in 52.9% (n = 9) and after the intervention was 5.8% (n = 1).

Key words: Pulmonary embolism, percutaneous thrombectomy, thrombolysis, Miller score, and pulmonary hypertension.

ANTECEDENTES

El embolismo pulmonar es un padecimiento que puede amenazar la vida; es causa de más de 300,000 muertes anuales en Estados Unidos, con incidencia de más de 600,000 casos al año. La tasa de mortalidad en los primeros tres meses posteriores al diagnóstico de embolismo pulmonar es de entre 15 y 18%.¹⁻⁴ El embolismo pulmonar masivo se caracteriza por inestabilidad hemodinámica o colapso circulatorio y es un padecimiento de alta letalidad, asociado con riesgo de mortalidad incluso tres veces superior en comparación con los pacientes que permanecen hemodinámicamente estables;⁵⁻⁷ por lo general la muerte sobreviene en el transcurso de la primera hora posterior a la manifestación clínica. El embolismo pulmonar submasivo, o de riesgo intermedio, es el que se asocia con disfunción ventricular derecha y elevación de biomarcadores de daño miocárdico (troponina I) y presión arterial normal. Los pacientes en esta situación están en riesgo de evolución de la enfermedad si no se tratan oportunamente. (Cuadro 1)

La estrategia de tratamiento óptimo es motivo de controversia porque la letalidad del embolismo pulmonar es comparable con la del infarto agudo de miocardio, sin que haya sido posible alcanzar una reducción de la mortalidad en las tres décadas pasadas,⁸⁻¹⁰ debido a la falta de estudios con asignación al azar que respalden de forma contundente una modalidad de terapéutica ideal. Para los pacientes con inestabilidad hemodinámica secundaria a embolismo pulmonar masivo el tratamiento de elección es la fibrinólisis sistémica.¹¹⁻¹⁵ Aún es escasa la evidencia que favorezca la trombolisis dirigida por catéter; sigue siendo superior el tratamiento con trombolisis que la anticoagulación sistémica con heparina no fraccionada (HNF) o de bajo peso molecular en relación con una resolución más oportuna del embolismo pulmonar y la restauración de la función del ventrículo derecho.^{16,17}

Desde la introducción de la heparina no fraccionada hace más de 4 décadas, la anticoagulación ha sido el tratamiento de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar; su efectivi-



Cuadro 1. Clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar

Embolismo pulmonar de bajo riesgo Mortalidad < 1%	Embolismo pulmonar de riesgo intermedio Mortalidad 9.5%	Embolismo pulmonar masivo Mortalidad 25-52.4%
Embolismo pulmonar agudo sin hipotensión arterial, concentraciones normales de biomarcadores de daño miocárdico y sin evidencia de disfunción del ventrículo derecho.	1. Embolismo pulmonar agudo sin hipotensión arterial: TA > 90 mmHg. 2. Disfunción ventricular derecha por ecocardiografía o tomografía computada. - Elevación del BNP > 90 pg/mL - Cambios electrocardiográficos: a) BRDHH de nueva aparición. b) Elevación o depresión del segmento ST e inversión de la onda T de localización anteroseptal. - Elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica: a) TrI > 0.04 ng/mL.	1. Hipotensión arterial: TA < 90 mmHg, una reducción de la presión arterial > 40 mmHg durante 15 minutos o la administración de aminas vasopresoras para mantenimiento de la presión arterial. 2. Choque cardiogénico con datos de hipoperfusión periférica e hipoxia. 3. Colapso circulatorio, incluyendo síncope o la necesidad de maniobras de reanimación avanzadas.

dad radica en prevenir la formación del trombo, activa la fibrinólisis endógena que permite la disolución del trombo de manera gradual en un periodo de semanas a meses.¹⁸ Durante la década pasada la administración de heparina de bajo peso molecular resultó tan efectiva o superior a la administración de heparina no fraccionada.^{19,20}

La estrategia terapéutica de mayor aceptación en la actualidad es la fibrinólisis sistémica, en la que un activador del plasminógeno se administra con la finalidad de efectuar la conversión de éste a plasmina, degradando a través de esta reacción el fibrinógeno unido al trombo, que resulta en una más rápida y completa degradación del mismo. Con esto se logra una mejoría más rápida del flujo pulmonar; por lo tanto, mejor oxigenación y menor sobrecarga al ventrículo derecho, en consecuencia menores morbilidad y mortalidad;²¹ sin embargo, se asocia con tasas de sangrado mayor cercanas a 20% con incidencia de hemorragia intracraneal de 3%.^{22,23}

En los pacientes con embolismo pulmonar masivo y contraindicación del tratamiento fibrinolítico,

como: 1) cirugía reciente, 2) traumatismo craneoencefálico o 3) evento cerebrovascular. Se ha descrito la embolectomía quirúrgica urgente, como una opción viable de tratamiento en centros hospitalarios con experiencia. En el estudio clínico de mayor importancia (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry; ICOPER) que incluyó a 304 paciente, la embolectomía quirúrgica de urgencia solo se realizó en 1% de los pacientes con choque cardiogénico, que se asoció con alta tasa de complicaciones fatales y mortalidad hospitalaria, incluso de 30%.²⁴

Otra alternativa terapéutica ante el embolismo pulmonar asociado con insuficiencia ventricular derecha y choque cardiogénico es la terapéutica endovascular con trombolisis dirigida por catéter o con trombectomía mecánica percutánea. Esta última se efectúa en pacientes con contraindicaciones para la fibrinólisis sistémica o que no resultan idóneos para la embolectomía quirúrgica debido a comorbilidades, sobre todo desde el punto de vista cardiopulmonar.²⁵

La trombolisis dirigida por catéter permite infundir una alta concentración de agente fibrinolítico dentro del trombo, que resulta en menores tiempos de infusión y menor dosis de trombolítico para lograr la degradación del trombo, lo que reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas en comparación con la fibrinólisis sistémica. En años recientes surgió el interés en diferentes estrategias endovasculares para tratamiento del embolismo pulmonar, incluidas las basadas en procedimientos percutáneos realizados en el laboratorio de cateterismo cardiaco. Se han utilizado algunos dispositivos mecánicos con base en los principios de fragmentación o de trombectomía reolítica, que ya demostraron eficacia clínica, disminución de los síntomas y resolución radiológica respecto del trombo.²⁶⁻³²

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio piloto, no comparativo, efectuado en un solo centro en pacientes con diagnóstico angiotomográfico de tromboembolia pulmonar. Todos los sujetos de estudio se estratificaron en las categorías de índice de gravedad de la embolia pulmonar (IGEP) y riesgo de muerte prematura. En las primeras 24 horas se les realizó angiografía pulmonar, con trombectomía por aspiración con catéter JR 8 Fr y aplicó el trombolítico dirigido por catéter con asistencia de ultrasonido, EKOS, que consiste en: 1) catéter inteligente para infusión de fármaco (Intelligent Drug Delivery Catheter, IDDC), 2) dispositivo removible con múltiples transductores de ultrasonido distribuidos a lo largo de la zona de tratamiento (MicroSonic) y 3) unidad de control EkoSonic para mantenimiento de infusión continua del fibrinolítico (Alteplase o activador tisular de fibrinógeno recombinante rtPA) a dosis de 0.25 mg a 1 mg/hora. El paciente se trasladó a la unidad de cuidados coronarios para vigilancia continua, mantener la infusión de rtPA durante

10 a 20 horas. En la angiografía pulmonar de control al siguiente día valoró el retiro del sistema EKOS o la necesidad de efectuar otra intervención. La angiotomografía realizada a las 24 a 48 horas para valorar la carga trombótica y calcular el puntaje de Miller, que es un parámetro cuantitativo para medir el grado de afección pulmonar (émbolos intravasculares y alteración en la perfusión), permitió el control de la evolución.

RESULTADOS

Se estudiaron 17 pacientes con diagnóstico de tromboembolia pulmonar tratados mediante aspiración percutánea con catéter y trombolisis dirigida por catéter con asistencia de ultrasonido. Se observó predominio del sexo masculino con 5.9%, con una media de edad de 61.6 años (Cuadro 2). Cuatro pacientes (23.5%) tenían algún tipo de cáncer y seis (35.2%) ingresaron con datos de trombosis venosa profunda. La disfunción del ventrículo derecho, por medio del índice VD/VI, se observó en 70.5% (n=12). La mayoría de los pacientes se estratificó en un riesgo intermedio de mortalidad temprana por tromboembolia pulmonar, con 82% (n=14). El puntaje alto de Miller (>0.522) antes de la intervención se encontró en 52.9% (n=9) de los pacientes y posterior a la intervención solo en 1 (5.8%).

DISCUSIÓN

El tratamiento de pacientes con tromboembolia pulmonar no está claramente establecido si debe ser invasivo o conservador. La evolución a corto y mediano plazo no es satisfactoria, pero con la intervención practicada se observaron resultados alentadores en cuanto disminución de la carga trombótica y evolución clínica. Sin duda que hace falta estudiar un grupo mucho mayor de pacientes con tamaño estadísticamente significativo.

**Cuadro 2.** Características basales de los pacientes intervenidos

Género	Masculino 59% (n=10) Femenino 41% (n=7)
Edad	Media 61.6 años Máxima: 86 años Mínima: 21 años
Hipertensión	64% (n=11)
Tabaquismo	41% (n=7)
Diabetes	23.5% (n=4)
Cáncer	23.5% (n=4)
TVP	35.2% (n=6)
BNP >100	82% (n=14)
Troponina >0.05	41% (n=7)
Relación VD/VI >1	70.5% (n=12)
TEP bilateral	76.4% (n=13)
TEP ramas principales	64.7% (n=11)
Hipertensión arterial pulmonar	35.2% (n=6)
Riesgo	Alto: 11.7% (n=2) Intermedio: 82% (n=14) Bajo: 5.8% (n=1)
Score Miller preprocedimiento >0.522	52.9% (n=9)
Score de Miller posprocedimiento >0.522	5.8% (n=1)
Número de intervenciones	Promedio=2.4 Máxima= 4 Mínima=2

CONCLUSIONES

El tratamiento de la embolia pulmonar con aspiración con catéter y trombolisis dirigida en pacientes de riesgo intermedio y alto con contraindicación para trombolisis sistémica mostró buen resultado en disminución de la carga trombótica con restablecimiento o mejoría del flujo arterial pulmonar, con beneficios clínicos a corto plazo. No es posible concluir en este momento su repercusión en supervivencia porque se requieren estudios adicionales que den seguimiento a mediano y largo plazo para evaluar sus ventajas en la calidad de vida y las secuelas por embolismo pulmonar.

REFERENCIAS

- Hamilton CR, McNeil K, Dunning J, Walters DL, Slaughter R, Kermeen F. Treatment options and strategies for acute

severe pulmonary embolism. *Intern Med J.* 2008; 38:657-667.

- Zamanian RT, Gould MK. Effectiveness and cost effectiveness of thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:422-426.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386-1389.
- Vedantham S. Interventional approaches to acute venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:56-65.
- Ferreira G, Carson JL. Clinical prediction rules for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med.* 2002;113:337-338.
- Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992;326:1240-1245.
- Wood KE. A history of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Crit Care Clin.* 2009;25:115-131.
- Kuo WT, Van den Bosch MA, Hofmann LV, Louie JD, Kothary N, Sze DY. Catheter-directed embolectomy, fragmentation, and thrombolysis for the treatment of massive pulmonary embolism after failure of systemic thrombolysis. *Chest.* 2008;134:250-254.
- Douma RA, Kamphuisen PW. Thrombolysis for pulmonary embolism and venous thrombosis: is it worthwhile? *SeminThromb Hemost.* 2007;33:821-828.
- Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007;146:211-222.
- Goldhaber SZ. Percutaneous mechanical thrombectomy for massive pulmonary embolism: improve safety and efficacy by sharing information. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:807-808.
- Goldhaber SZ. Percutaneous mechanical thrombectomy for acute pulmonary embolism: a double-edged sword. *Chest.* 2007;132:363-365.
- Goldhaber SZ. Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J Thromb Haemost.* 2009;7(Suppl 1):322-327.
- Konstantinides S. Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4:69-74.
- Konstantinides SV. Massive pulmonary embolism: what level of aggression? *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:47-55.
- Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002;162:2537-2541.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and manage-

- ment of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-2315.
18. Goldhaber SZ. The current role of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Semin Vasc Surg*. 2000;13:217-220.
 19. Meyer G, Brenot F, Pacouret G. Subcutaneous lowmolecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost*. 1995;74:1432-1435.
 20. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine vs Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med*. 1997;337:663-669.
 21. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest*. 1999;115:1695-1707.
 22. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am JCardiol*. 2006;97:127-129.
 23. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-2315.
 24. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-1389.
 25. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, Janjua M, Patel NR, Stein PD. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007;99:415-420.
 26. Chechi T, Vecchio S, Spaziani G. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73: 506-513.
 27. Spies C, Khandelwal A, Smith TH, Jolly N, Kavinsky CJ. Percutaneous mechanical thrombectomy for massive pulmonary embolism using a conservative treatment strategy. *J Interv Cardiol*. 2008;21:566-571.
 28. Kucher N, Goldhaber SZ. Mechanical catheter intervention in massive pulmonary embolism: proof of concept. *Chest*. 2008;134:2-4.
 29. Margheri M, Vittori G, Vecchio S. Early and longterm clinical results of AngioJet rheolytic thrombectomy in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2008;101:252-258.
 30. Myat A, Ahsan A. Percutaneous mechanical thrombectomy for the treatment of acute massive pulmonary embolism: case report. *Thromb J*. 2007;5:20-23.
 31. Casazza F, Roncon L, Greco F. Pulmonary embolism: treatment of the acute episode. *Ital Heart J*. 2005;6:818-823.
 32. Biederer J, Schoene A, Reuter M, Heller M, Muller-Hulsbeck S. Suspected pulmonary artery disruption after transvenous pulmonary embolectomy using a hydrodynamic thrombectomy device: clinical case and experimental study on porcine lung explants. *J Endovasc Ther*. 2003;10:99-110.