

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 2
Supplement

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Terapia fibrinolítica en tromboembolia pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Terapia fibrinolítica en tromboembolia pulmonar

Carlos Jerjes Sánchez-Díaz*

Resumen

La trombosis venosa profunda es la tercera causa de mortalidad por enfermedad cardiovascular después de los síndromes coronarios agudos y de la enfermedad vascular cerebral. La terapia fibrinolítica combinada con anticoagulación son dos recursos que mejoran la función respiratoria y la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con tromboembolia pulmonar masiva y submasiva.

Summary

FIBRINOLYTIC THERAPY IN PULMONAR
THROMBOEMBOLISM

Deep venous thrombosis is the third cause of mortality by cardiovascular disease, after acute coronary syndromes and cerebral vascular disease. Fibrinolytic therapy, combined with anticoagulation, are resources that improve respiratory function as well as pulmonary hemodynamics in patients with massive and sub-massive pulmonary thromboembolism.

Palabras clave: Terapia fibrinolítica. Tromboembolia pulmonar. Disfunción del ventrículo derecho.
Key words: Fibrinolytic therapy. Pulmonary thromboembolism. Right ventricle failure.

Mortalidad

Anualmente 5 millones de personas en Estados Unidos de Norteamérica desarrollan trombosis venosa profunda. De éstas, 500,000 cursan por lo menos con un episodio de tromboembolia pulmonar (TEP) y por esta razón 300,000 son hospitalizadas. A esta patología se atribuyen cerca de 50,000 defunciones y es la tercera causa de mortalidad por enfermedad cardiovascular después de los síndromes coronarios agudos y del accidente vascular cerebral. En México no se conoce bien la epidemiología de esta enfermedad, pero constituye una complicación habitual en la práctica médica nacional.¹

La TEP causa hipertensión arterial pulmonar, (HAP) disfunción del ventrículo derecho (DVD) y fallecimiento. La HAP y la DVD aguda se expresan clínicamente por disnea, dolor torácico, síncope, hipotensión y choque cardiogénico. El fallecimiento se atribuye a estadios tardíos e irreversibles de DVD por isquemia y/o infarto y se caracteriza por dilatación del ventrículo derecho, compresión del ventrículo izquierdo por el sep-

tum interventricular y disminución del gasto cardíaco.²

Terapia fibrinolítica más heparina versus heparina sola

Los agentes fibrinolíticos son proteínas que activan una proenzima circulante -plasminógeno- para activar a la plasmina y modificar la fibrina. Biológicamente existen mayores probabilidades de que la terapia fibrinolítica (TF) más anticoagulación tengan mayor efectividad sobre un trombo que la anticoagulación sola. La recurrencia en fase de hospitalización con sólo heparina fluctúa entre 17 y 23% y la resolución del trombo puede fracasar en el 75% a las 4 semanas y en el 50% a los 4 meses.¹

Por otra parte, la heparina inhibidor indirecto de la trombina sistémica (no la ligada al trombo), no induce lisis y sólo evita la adhesividad plaquetaria y de fibrina sobre el trombo permitiendo que la lisis endógena actúe *in vivo*. Considerando la alta mortalidad y recurrencia en la fase aguda, el efecto antitrombótico de la heparina no puede incidir directamente en la evolución de

* Jefe del Servicio de Urgencias. Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax, IMSS, Monterrey.

Correspondencia: Carlos Jerjes Sánchez – Díaz, Av. San Angel 130 depto 5, Colonia Valle de San Angel, CP 6620, San Pedro Garza García, NL Teléfono y fax: (81) 83031641 Correo electrónico: jerjes@infosel.net.mx

enfermos clínicamente inestables o con inestabilidad inminente.^{1,3}

La TF al inducir lisis total o parcial puede mejorar la respuesta del aparato respiratorio durante la fase aguda al evitar: a) incremento del espacio muerto alveolar. b) neumoconstricción. c) hipoxemia. d) hiperventilación. e) pérdida de la sustancia tensioactiva alveolar y el infarto pulmonar.

Sobre la hemodinámica cardiopulmonar al disolver un trombo importante permite: a) eliminar microémbolos residuales, b) mejorar microcirculación y perfusión pulmonar y por consiguiente la HAP aguda, c) acortar la fase de DVD, d) mejorar la isquemia del ventrículo derecho y en algunos casos limitar el infarto del ventrículo derecho, e) evitar el choque cardiogénico,⁴ f) mejorar la clase funcional y calidad de vida a largo plazo.⁵

La experiencia en nuestro medio con TF en pacientes de alto riesgo con TEP se puede analizar a través de los siguientes estudios:

Estudio 1

La TF más heparina *versus* heparina sola reduce mortalidad

En 1995 conducimos un estudio aleatorizado, controlado en donde la dosis de estreptoquinasa utilizada en cientos de miles de pacientes con infarto con elevación del ST (1,500,000 UI/60 minutos) disminuyó mortalidad en TEP con grave DVD y choque cardiogénico ($p = 0.02$). Estos resultados han sido criticados fundamentalmente por la muestra reducida y por que en el grupo control existió un episodio previo de TEP menor (1, 2, 2 y 3 defectos segmentarios) sin DVD ecocardiográficamente. Sin embargo, la historia natural de la TEP masiva se caracteriza por varios eventos menores previos antes del episodio grave por lo que estos primeros eventos no pudieron influir en la DVD final.⁶ Se ingresaron 8 pacientes con TEP masiva y choque cardiogénico. Todos los pacientes que recibieron TF más heparina sobrevivieron. Todos los pacientes en el grupo heparina fallecieron ($p = 0.02$). El estudio se suspendió por razones éticas y es el único estudio aleatorizado y controlado que ha demostrado mejorar la sobrevida. En un seguimiento a tres años los pacientes que sobrevivieron estuvieron libres de eventos adversos cardiovasculares.⁴

Estudio 2

La TF es segura y parece mejorar la calidad de vida

En 35 pacientes con TEP mayor o masiva una dosis alta en infusión rápida de estreptoquinasa mejoró HAP, manifestaciones clínicas y ecocardiográficas de DVD y perfusión pulmonar. En la fase aguda 5 pacientes fallecieron y el estudio de necropsia en 4 demostró infarto del ventrículo derecho sin enfermedad coronaria significativa. Un análisis de regresión estableció como variables independientes de mortalidad y recurrencia a la hipoquinesia global del ventrículo derecho ($p < 0.0001$), tiempo > 6 horas entre el inicio de los síntomas y el empleo de TF ($p = 0.02$), HAP sistólica grave ($p = 0.001$), hipoquinesia del ventrículo derecho pos TF ($p = 0.001$), hipoxemia ($p = 0.02$) y al infarto del ventrículo derecho ($p < 0.0001$). La hipoquinesia del ventrículo derecho fue factor de riesgo para recurrencia ($p = 0.02$). En 33 pacientes con seguimiento a 7 años estuvieron en clase funcional I, sin HAP crónica, sin recurrencia y sin mortalidad. Estos resultados sugieren que en pacientes de alto riesgo apropiadamente seleccionados la TF es segura y efectiva y pudiera mejorar la calidad de vida.^{5,7}

Estudio 3

Ampliando las indicaciones de la TF

Otro estudio prospectivo controlado incluyó 102 pacientes con TEP de alto riesgo con seguimiento por 6 años. Los resultados preliminares⁸ sugieren que los pacientes con hipoquinesia del ventrículo derecho tuvieron mayor índice de eventos adversos en relación a aquellos sin alteraciones de la movilidad, en términos de mortalidad, (0.003) recurrencia 0.02, y choque (0.003). Al comparar el ecocardiograma transtorácico con el transesofágico, no existió ninguna diferencia en relación al grado de HAP, diámetro diastólico del ventrículo derecho. Sin embargo el transesofágico fue superior en demostrar mayor porcentaje de hipoquinesia (0.05) y trombo en la rama derecha o izquierda de la arteria pulmonar (0.0002).⁸

Estudio 4

Seguridad y efectividad de dosis acelerada de alteplasa y heparina de bajo peso molecular como tratamiento adjunto

No obstante evidencia previa (1-7) la TF en TEP submasiva (TA e hipoquinesia del ventrículo derecho) es aún controversial. Además, la efectividad y seguridad de la heparina de bajo peso molecular es desconocida. Un estudio prospectivo, multicéntrico en TEP de alto riesgo trata de establecer si la TF más HBPM *versus* heparina sola reduce mortalidad intrahospitalaria, recurrencia, tratamiento escalado y estancia hospitalaria. En el grupo con TF se administrará alteplasa en infusión para 1 hora (20 mg en bolo, 80 mg para 1 hora) por vena periférica, seguido de infusión de heparina no fraccionada 1,000 U/h para mantener el TTPa 2.0-2.5 veces en relación al grupo control por 24 horas y posteriormente enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/12 horas por 7 días. El grupo heparina ingresará pacientes con contraindicación absoluta para TF (cirugía mayor o trauma en 10 días, hipertensión descontrolada, etc.) con la misma infusión de heparina no fraccionada por 5 a 7 días. En ambos grupos, se iniciará warfarina el día 1 ajustándose la dosis para mantener INR 2.5-3.5. En caso de fracaso tera-

péutico o recurrencia se considerará una retrombólisis o TF de rescate a base de estreptoquinasa (1,500,000 UI/1 hora) o volverá a utilizar la misma dosis de alteplasa. Todos recibirán 6 meses de anticoagulación oral. Los resultados preliminares en 40 pacientes, (25 TF y 15 heparina) con valores similares de HAP, defectos perfusorios segmentarios y DVD, (p NS) la incidencia de mortalidad y recurrencia fue mayor en el grupo de heparina en relación al grupo TF (0.001 y 0.004 respectivamente) y la probabilidad de recurrencia a 30 días al seguimiento fue mayor también en el grupo de heparina sola (0.004). Los resultados fueron similares para tratamiento escalado y estancia hospitalaria ($p < 0.01$ y $p < 0.001$). En ambos grupos, no hubo diferencia significativa en hemorragias mayores (p NS). Estos resultados preliminares sugieren que la infusión de alteplase para una hora más HBPM pudiera mejorar con seguridad el curso clínico de pacientes con TEP masiva y submasiva *versus* heparina sola. Se necesita mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.⁹

Referencias

1. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, GARCÍA-CASTILLO A, CANTÚ DF, TREVIÑO OH, VILLARREAL GI: *Un enfoque diferente del estado actual de la trombólisis en tromboembolia pulmonar*. Arch Inst Cardiol Mex 1998; 68: 166-180.
2. JERJES-SÁNCHEZ C, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, RAMÍREZ-RIVERA A, GARCÍA ML, HERNÁNDEZ CHG: *Infarto agudo del miocardio ventrículo derecho secundario a tromboembolia pulmonar masiva*. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: 65-73.
3. CANNON C, GOLDBERGER SZ: *Cardiovascular risk stratification in pulmonary embolism in patients*. Am J Cardiol 1996; 78: 1149-1151.
4. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, GARCÍA ML, ARRIAGA-NAVA R, VALENCIA-SÁNCHEZ S, ROSADO-BUZZO A, ET AL: *Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial*. J Thromb Thrombolysis 1995; 2: 67-69.
5. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ-RIVERA A, ARRIAGA-NAVA R, IGLESIAS-GONZÁLEZ S, GUTIÉRREZ P, IBARRA-PÉREZ C, ET AL: *High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism. Prospective with seven-year follow-up trial*. J Thromb Thrombolysis 2001; 12: 237-247.
6. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society Cardiology. *Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J 2000; 1301: 13.
7. JERJES-SÁNCHEZ C, RAMÍREZ RA, ARRIAGA NR, PIMENTEL MG: *Dosis altas e infusión rápida de estreptoquinasa para el tratamiento de tromboembolia pulmonar masiva*. Arch Inst Cardiol Mex 1993; 63: 227-234.
8. JERJES-SÁNCHEZ C, GUTIÉRREZ-FAJARDO P, RAMÍREZ-RIVERA A, TREVIÑO H, VILLARREAL I, BERMUDEZ M, GARCÍA-CASTILLO A: *Broadening thrombolytic therapy indications in patients with pulmonary embolism*. Chest 1999; 116
9. JERJES-SÁNCHEZ C, VILLARREAL S, RAMÍREZ-RIVERA A, ARRIAGA R, RANGEL F, GARCÍA A, ET AL: *One hour alteplase infusion plus low molecular weight heparin versus heparin alone in pulmonary embolism*. Eur Resp J 2003; 22: 563S.