



## MESA DE CIRCULACIÓN PULMONAR

## Fibrinolisis en la tromboembolia de pulmón

D. Jiménez

Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

## Introducción

La tromboembolia de pulmón (TEP) supone un importante problema de salud por su elevada morbilidad. Su incidencia se estima en torno a 1 caso por cada 1.000 personas y año, y aumenta con la edad hasta llegar a 1 caso por cada 100 personas y año a los 85 años. La enfermedad tromboembólica es responsable de hasta el 15% de la mortalidad intrahospitalaria, y del 20-30% de la mortalidad asociada al embarazo y puerperio en los países desarrollados. La mortalidad asociada durante las 2 primeras semanas de tratamiento después del diagnóstico es del 11%, generalmente asociada a edad avanzada, cáncer o comorbilidad cardiovascular. Aproximadamente el 7% de los pacientes recurren durante los seis primeros meses de tratamiento, particularmente aquellos con cáncer.

## Tratamiento trombolítico

Aunque el tratamiento trombolítico para la TEP se ha estudiado desde los años sesenta del siglo pasado, sólo se han realizado 11 ensayos clínicos que hayan comparado el tratamiento fibrinolítico con el tratamiento anticoagulante convencional, y el número de pacientes incluidos ha sido pequeño. Actualmente hay 3 fármacos fibrinolíticos aprobados por la Food And Drug Administration (FDA): estreptoquinasa, uroquinasa y rt-PA. No se ha demostrado que ninguno de estos fármacos o pautas de administración sea superior a otro. Aun así, el American College of Chest Physicians (ACCP) recomienda la administración de rt-PA con una pauta de infusión corta de 2 h. Hay un cuarto trombolítico, tenecteplasa, que está siendo estudiado en ensayos clínicos pero

que no está aprobado actualmente para esta indicación. Evidencias indirectas sugieren que el tratamiento fibrinolítico ofrece el mayor beneficio cuando se administra en las 2 primeras horas tras el inicio de los síntomas, aunque puede ser eficaz durante las 2 primeras semanas después del evento.

## Riesgo de sangrado

El efecto adverso más grave asociado al tratamiento trombolítico es el sangrado. Los datos agrupados de 11 ensayos clínicos demuestran una tendencia (no estadísticamente significativa) a un incremento en las hemorragias mayores asociadas al tratamiento fibrinolítico, en comparación con la heparina (9,1 frente al 6,1%). Los sangrados menores son significativamente más frecuentes con el tratamiento trombolítico (22,7 frente al 10%). Algunos estudios no controlados sugieren que el riesgo de sangrado sea probablemente mayor en la práctica clínica habitual.

## Parámetros hemodinámicos

El tratamiento trombolítico acelera la lisis del coágulo cuando se compara con el tratamiento con heparina no fraccionada, y produce un descenso en la presión sistólica pulmonar, la presión arterial pulmonar media, las resistencias pulmonares y la presión endiastólica del ventrículo derecho. Sin embargo, es importante señalar que varios ensayos han demostrado un fenómeno de “captura” en el grupo de heparina, de modo que las diferencias en los parámetros hemodinámicos desaparecen a los 7 días de tratamiento.

## Mortalidad en la tromboembolia de pulmón masiva

Sólo un ensayo clínico ha incluido pacientes inestables hemodinámicamente con alta sospecha de TEP. El estudio fue detenido porque fallecieron los 4 pacientes aleatorizados al grupo de heparina. Un subanálisis de 5 ensayos clínicos que incluyeron pacientes con TEP y shock cardiogénico encontró una mortalidad de 6,2% en pacientes aleatorizados a tratamiento trombolítico, comparado con 12,7% en el grupo que recibió heparina (OR = 0,47; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,20-1,10). Aunque se produjo una tendencia a una menor mortalidad, ésta no alcanzó significación estadística.

## Mortalidad en la tromboembolia de pulmón submasiva

Aunque la inestabilidad hemodinámica es poco frecuente, hasta la mitad de los pacientes con TEP sin inestabilidad hemodinámica tienen signos clínicos o ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho. Konstantinides et al aleatorizaron 256 pacientes estables hemodinámicamente con disfunción del ventrículo derecho a tratamiento fibrinolítico o a tratamiento con heparina. En este estudio, los pacientes que recibieron rt-PA se deterioraron clínicamente con menos frecuencia que los pacientes que recibieron heparina, aunque no hubo diferencias en la mortalidad.

## Conclusiones

Muchos estudios demuestran que el tratamiento trombolítico revierte precozmente la disfunción hemodinámica asociada a la TEP, y constituye el tratamiento recomendado en los pacientes con TEP y shock cardiogénico asociado. Está aceptado que los pacientes estables con TEP sin disfunción del ventrículo derecho deben ser tratados con anticoagulación convencional. En el momento actual no hay evidencia suficiente para recomendar el mejor tratamiento para los pacientes estables con TEP y disfunción asociada del ventrículo derecho.

## Bibliografía recomendada

Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest*. 1999; 115:1695-707.

Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:520-6.

Dotter CT, Seamon AJ, Rosch J, et al. Streptokinase and heparin in the treatment of pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Vasc Surg*. 1979;13:42-52.

Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-11.

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-9.

Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, De Lourdes García M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995;2:227-9.

Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-50.

Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1990;98: 1473-9.

Ly B, Arnesen H, Eie H, et al. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand*. 1978;203:465-70.

Marini C, Di Ricco G, Rossi G, et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration*. 1988;54:162-73.

PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest*. 1990;97:528-33.

The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: a national cooperative study. *Circulation*. 1973;47:II1-II108.

Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of life-threatening pulmonary embolism. *BMJ*. 1974;1:343-7.