ARTICULO ORIGINAL

TROMBOLISIS DIRIGIDA POR CATÉTER Y FRAGMENTACIÓN MECÁNICA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR DE ALTO RIESGO (MASIVO AGUDO)

Oscar Talledo Quaglino[1], Oscar de la Peña Brush[2], Claudia Villanueva Ojeda[3]

RESUMEN

Objetivo: Evaluar nuestros resultados utilizando métodos endovasculares (Trombolisis Dirigida por Catéter y Fragmentación Mecánica) con inyección continua intratrombo de tPA como tratamiento de primera línea del Tromboembolismo (TEP) de Alto Riesgo.
Métodos: Se revisa retrospectivamente las historias de 7 pacientes consecutivos con diagnóstico de TEP de Alto Riesgo. De ellos, 3 pacientes eran dependientes de ventilación mecánica e inotrópicos y 2 fueron tratados luego de requerir reanimación cardiorespiratoria post paro cardiaco. Tres pacientes presentaban contraindicación absoluta para trombolisis y otros tres contraindicaciones relativas. Se revisa guías de tratamiento actual y metanálisis y proponen recomendaciones.
Resultados: Se logró éxito procedimental y clínico en los 7 casos. Un paciente murió a los 8 días por shock séptico. Los otros seis fueron dados de alta. Se presentaron dos casos de sangrado mayor no fatal y uno de sangrado menor.
Conclusiones: La Trombolisis Dirigida por Catéter y la Fragmentación Mecánica del trombo son procedimientos seguros y eficaces y la evidencia actual sugiere que deben ser utilizados como tratamiento de primera línea en el TEP de Alto Riesgo.
Palabras Clave: Trombolisis Dirigida por Catéter, Tromboembolismo Pulmonar de Alto Riesgo, Tromboembolismo Pulmonar Masivo Agudo, Activador del Plasminógeno Tisular, Fragmentación Mecánica.

ABSTRACT

Objective: To asses our results using endovascular techniques: Catheter-Directed Thrombolysis (CDT) and Mechanical Thrombus Fragmentation (TF) using continuous intrathrombus infusion of tPA as first line treatment for High Risk Pulmonary Embolism (PE).
Métodos: We performed a chart review of 7 patients with diagnosis of High Risk PE, treated with CDT and TF. At presentation, 3 of them needed mechanical ventilation and inotropes and CPR were performed in two before treatment. We reviewed current guidelines and metaanalysis to give recommendations.
Results: Clinical and procedural successes were achived in all 7 cases. One patient died 8 days after the procedure due to septic shock. The other 6 were discharged home. Two cases presented major non-fatal bleeding and one presented minor bleeding.
Conclusions: CDT and TF are save and effective methods fot treating High Risk PE. They should be used as first line treatment for this condition.
Keywords: Catheter Directed Thrombolysis, Acute Massive Pulmonary Embolism, High Risk Pulmonary Embolism, Tissue Plasminogen Activator, Thrombus Mechanical Fragmentation

INTRODUCCIÓN

El Tromboembolismo Pulmonar (TEP) de Alto Riesgo (conocido como Masivo Agudo) se define como aquel que involucra compromiso hemodinámico[1] y es una emergencia[2,3], Está asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad[4].
El tratamiento con trombolíticos se ha utilizado para reducir rápidamente la obstrucción producida por el TEP y disminución de la hipertensión en la Arteria Pulmonar. Esta terapia provee un beneficio superior, comparada con el uso de heparina sola[5]. Además se ha evidenciado

(1): Cirujano de Tórax y Cardiovascular. Jefe del Departamento de Cirugía. Jefe del Servicio de Cirugía de Tórax , Cardiovascular e Intervención Endovascular. Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.
(2): Médico Cirujano. Servicio de Cirugía de Tórax , Cardiovascular e Intervención Endovascular. Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.
(3): Cardio Thoracic Surgery Registrar. The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia

TABLA 1. INFORMACIÓN DE LA POBLACIÓN

PACIENTE	EDAD	SEXO	EVALUACIÓN INICIAL					FACTORES DE RIESGO PARA UN MAL PRONÓSTICO	FACTORES DE RIESGO PARA TVP	COMORBILIDADES	TEST DIAGNÓSTICO	TVP	ETT
			S-S	Sat O_2 / FiO_2	SHOCK	VM	INOT						
1 SME	74	M	Disnea	84 % 0,32	SI	NO	NO	-Shock -HTP -TEP masivo + Contraindicaciones para trombolisis/ anticoagulación	Cáncer (Pulmón con metástasis cerebral)	EPOC	TAC	Fem-pop izquierda	NO
2 GRW	58	M	Disnea, falla respiratoria	92 % 1,0	SI	SI	SI	-Shock -HTP -TEP masivo + Contraindicaciones para trombolisis/ anticoagulación	Cáncer (Pulmón)	Hemorragia intracraneal post trauma (PRE-OP)	V/Q	NO	Diam VD (aumentado)
3 JC	34	F	Disnea, dolor pleurítico	94 % 0,5	SI	NO	NO	-Shock - HTP	Obesidad ACO	HTA DM	TAC	Femoral Derecha	Diam VD (aumentado) NO HTP
4 OGS	46	M	PCR	94 % 0,32	SI	NO	NO	-Shock -HTP -Necesidad de RCP	Factor V Leiden	NO	TAC	Iliaca Común Izquierda	HTP Diam VD(42 mm) Trombo en Aurícula Derecha
5 CCC	44	F	Síncope, disnea	97 % 0,4	SI	NO	NO	-Shock -PHT -TEP masivo + Contraindicaciones para trombolisis/ anticoagulación	Cáncer (Mama con metástasis cerebral y pulmonar)	NO	RMN	Femoral Izquierda	HTP (58 mmHg) Diam VD (.40 mm)
6 QQA	63	M	Disnea	96 % 1,0	SI	SI	SI	-Shock -TEP masivo + Contraindicaciones para trombolisis/ anticoagulación	Cáncer (Rectal con metástasis hepática y peritoneal)	HTA	TAC	De Femoral Común a gemelar izquierda Poplítea y tibial posterior izquierda	NO
7 BRJ	72	M	PCR	97 % 1,0	SI	SI	SI	-Shock -HTP -Necesidad de RCP -TEP masivo + Contraindicaciones para trombolisis/ anticoagulación	Obesidad Inmovilización Tromboflebitis previa	DISLIPIDEMIA HPB	TAC	Poplíteas y tibiales izquierdas	HTP (45 mmHg)

Tabla 1. S-S: Signos y síntomas, Sat O2. Saturación de Oxígeno, FiO2: Fracción Inspirada de Oxígeno, INOT: Intrópicos, TVP: Trombosis Venosa Profunda , ETT: Ecocardiografía Transtorácica, M: Masculino, F: Femenino, HTP: Hipertensión Pulmonar, TEP: Tromboembolismo Pulmonar, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, TAC: Tomografía Axial Computarizada, Diam VD: Diámetro del Ventrículo Derecho, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus, HPB: Hiperplasia Benigna de Próstata, PCR: Paro Cardio Respiratorio, RCP: Resucitación Cardio Pulmonar, VM: Ventilación Mecánica, V/Q: Gammagrafía Pulmonar de Ventilación/Perfusión

una reducción en las tasas de recurrencia y muerte, en los pacientes con TEP masivo agudo[6].

Las guías de tratamiento actual[7,8,9], recomiendan la Trombolisis Sistémica para el manejo del TEP Masivo Agudo con una infusión intravenosa de Activador de Plasminógeno Tisular (tPA) u otros fibrinolíticos durante un período de 2 horas. La Fragmentación Mecánica del trombo se recomienda como terapia coadyuvante o alternativa, en caso de estar contraindicada la trombolisis.

Actualmente existe evidencia que la Trombolisis Dirigida por Catéter provee una lisis más efectiva del trombo, con menor riesgo de hemorragias mayores, que el tratamiento sistémico. Presentamos nuestra experiencia utilizando Trombolisis Dirigida por Catéter con infusión contínua de tPA intratrombo y/o Fragmentación Mecánica como primera línea del tratamiento del TEP Masivo Agudo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias de 7 pacientes consecutivos tratados en nuestra institución entre 2001 y 2008 con diagnóstico de TEP de alto riesgo (Clase 3 y 4), de acuerdo a los criterios establecidos en el "Scientific Statement of the American Heart Association", publicado en 2011.[9]

Los datos fueron recopilados de acuerdo a los Estándares de Publicación de la "Society of Vascular Surgery[10] y la "Society of Interventional Radiology"11 (Estados Unidos).

Siete pacientes fueron incluidos (tabla 1), 2 mujeres (28,5%) y 5 hombres (71,5%) con una edad promedio de 56 años (34 a 74). El síntoma de presentación más común fue la disnea (4de 7; 57%). Otros síntomas reportados fueron dolor torácico, síncope y paro cardiorespiratorio. Al momento de la admisión, fue necesario aplicar Resucitación Cardio-Pulmonar (RCP) en 2 casos y 3 necesitaron soporte inotrópico con drogas.

Todos los pacientes presentaron factores de riesgo para TEP, siendo el cáncer el más común (4 de 7;57%). Otros factores de riesgo observados, fueron obesidad, uso de anticonceptivos orales, trombofilia hereditaria (Factor V de Leiden Heterocigoto) y episodio previo de tromboflebitis. Seis de los siete casos (86%) presentaron Trombosis Venosa Profunda (TVP) en miembros inferiores al momento del ingreso. Se identificó Trombo en Tránsito en Aurícula Derecha por ecocardiografía en un caso. Tres pacientes presentaban contraindicaciones absolutas para trombolisis (2 con metástasis cerebral y uno con hemorragia intracraneal post-trauma). Otros tres pacientes presentaban contraindicaciones relativas (uno con metástasis hepáticas y otros dos recibieron

TABLA 2. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

PACIENTE	ACCESO VENOSO	ANESTESIA	ANTICOAG (HNF)	RUTA DE ADMINISTACIÓN	DOSIS DE tPA/ DURACIÓN	FRAGMENTACIÓN MECÁNICA	FVCI
1 SME	VYID	General	800 UI/h	INTRATROMBO	40 mg/ 40 h	SI	SI
2 GRW	VYID	Sedación + Local	800 UI/h	INTRATROMBO	48 mg/ 34 h	NO	SI
3 JC	VYID	Local	800 UI/h	INTRATROMBO	100mg/ 72 h	NO	NO
4 OGS	VYID	Local	300 UI/h	VCS	76,5 mg/ 64 h	NO	NO
5 CCC	VYID	General	600 UI/h	+++	NO	SI	SI
6 QQA	VYID	Local	300 UI/h	INTRATROMBO	100 mg/ 72 h	NO	SI
7 BRJ	VYID	General	300 UI/h	INTRATROMBO	100 mg/ 72 h	NO	SI

Tabla 2. FVCI: Filtro de Vena Cava INferior, VYID: Vena Yugular Interna Derecha R, HNF: Heparina No Fraccionada, tPA: Factor Activador del Plasminógeno. +++ Sólo se utilizó fragmentación mecánica. VCS: Vena Cava Superior.

RCP enérgico). Los siete fueron TEP asépticos.

Tres de los procedimientos se realizaron con anestesia general (tabla 2), 3 con anestesia local (xilocaína 1 %) y unos con sedación más anestesia local. La Vena Yugular Interna Derecha se utilizó como acceso vascular en todos los casos, realizándose mediante punción guiada por ecografía. Para la Trombolisis Dirigida por Catéter se administró una dosis de 1 mg/h utilizando una jeringa bomba infusora (JMS, SP 500) con capacidad para infusión intraarterial (alta presión). Se diluyeron 50 mg de tPA en 200 cc de suero fisiológico y se administró a una velocidad de 5 cc/h (1mg de tPA/h). Concomitantemente, se utilizó anticoagulación subterapeútica endovenosa en todos los casos con Heparina No Fraccionada, a una dosis promedio de 557 UI/h (300-800 UI/H), durante la aplicación del trombolítico, con un TTP objetivo de 40 – 60 segundos. Cinco pacientes fueron tratados con Trombolisis Guiada por Catéter, un paciente con Trombolisis y Fragmentación Mecánica y uno sólo con Fragmentación Mecánica. Se utilizó tPA en los 6 casos de Trombolisis a una dosis total promedio de 77,41 mg (40 – 100 mg), administrado intratrombo directamente a la Arteria Pulmonar en 5 casos, de manera continua, a través de un catéter muliperforado, con un tiempo de tratamiento promedio de 59 h(34-72 h). En el caso del trombo en tránsito en aurícula derecha, el tPA se administró a través de un catéter venoso central situado en la parta distal de la vena cava superior[12].

La Fragmentación Mecánica del trombo se realizó con catéteres "Pig Tail" y "Swan Ganz" en ambos casos. En 5 casos que presentaban contraindicación para anticoagulación de largo plazo, se colocaron filtros de vena cava inferior inmediatamente después de terminado el procedimiento. No se realizó Trombectomía Quirúrgica en ningún caso.

TABLA 3. RESULTADOS

PACIENTE	ÉXITO CLÍNICO					DIÁS DE HOSPITALIZACIÓN	COMPLICACIONES (ESCALA SIR*)
	SATO2/ FIO2 INITIAL/ FINAL	HEMOD ESTABLE	DESTETE INOT	DESTETE VM	ALTA		
1 SME	84 % 0,32 / 97 % 0,36	SI	(NO SE UTILIZÒ)	(NO SE UTILIZÒ)	SI	15	NO
2 GRW	92% 1,0 / 98% 0.4	SI	NO	SI	NO	8	MURIÓ (SHOCK SÉPTICO)
3 JC	93 % 0,5 / 95 % 0,21	SI	(NO SE UTILIZÒ)	(NO SE UTILIZÒ)	SI	13	NO
4 OGS	94 % 0,32/ 97 % 0,21	SI	(NO SE UTILIZÒ)	(SI)	SI	11	NO
5 CCC	97 % 0,4 / 95% 0,21	SI	SI	(NO SE UTILIZÒ)	SI	16	NO
6 QQA	96 % 1,0 / 97 % 0,21	SI	(NO SE UTILIZÒ)	SI	SI	13	SANGRADO MAYOR NO FATAL (1)
7 BRJ	97 % 1,0 / 97 % 0,21	SI	SI	SI	SI	25	SANGRADO MENOR (2) Y MAYOR NO FATAL (3)

Tabla 3. SatO2. Saturación de Oxígeno, FiO2: Fracción Inspirada de Oxígeno, Inot: Inotrópicos, VM: Ventilación Mecánica.
* ESCALA SIR: De acuerdo a los estándares de reporte de la "Society of Interventional Radiology". Banovac DY, Buckley DC, Kuo WT y cols. Reporting Standards for Endovascular Treatment of Pulmonary Embolism. J Vasc Interv Radiol 2010;2144-53

(1) Sangrado Peritoneal por paracentesis realizada un día antes de iniciar trombolíticos.
(2) Hematoma en zona de punción
(3) Hematoma en pared torácica y hemotórax luego de resucitación cardio-pulmonar vigorosa pre-trombolisis.

RESULTADOS

Se logró éxito técnico, procedimental y clínico en los 7 casos (Tabla 3). El tiempo promedio de resolución completa de los síntomas fue de 19,89 horas (5 – 60h). Uno de los pacientes tratado con Trombolisis Dirigida por Catéter murió 8 días después del procedimiento debido a Shock Séptico. Los otros 6 pacientes fueron dados de alta con un tiempo promedio de hospitalización de 15,5 días (11 a 25 días), todos hemodinámicamente estables, sin necesidad de soporte inotrópico y 5 de ellos sin oxígeno suplementario. El paciente que requirió oxígeno suplementario domiciliario al alta tenía cáncer de pulmón Estadío IV.

No se registró mortalidad relacionada al procedimiento. Dos pacientes presentaron sangrado mayor no-fatal: uno fue sangrado peritoneal debido a una paracentesis realizada por oncología un día antes del procedimiento para drenaje de ascitis y el otro fue un hematoma de la pared torácica y hemotórax debido a RCP prolongada (más de 30 minutos) y no requirió colocación de drenaje torácico. Uno de los pacientes presentó un sangrado menor: hematoma en zona de punción no requirió tratamiento, ni transfusiones.

DISCUSIÓN

El TEP de Alto Riesgo está asociado a una alta mortalidad, presentándose la mayoría de estos casos durante la primera hora de haberse iniciado el cuadro[13]. Se necesitan una rápida evaluación y manejo para reducir este riesgo de muerte.

La Guías de manejo actual[7,8,9], tanto europeas como norteamericanas, sugieren que la trombolisis sistémica, asociada a la aplicación intravenosa de 100 mg de tPA, durante 2 horas, es el tratamiento de elección para el TEP de alto riesgo. En estas guías, se intenta evitar el uso de Trombolisis Dirigida por Catéter, debido a que se asocia con un riesgo incrementado de sangrado en el sitio de punción y se requiere personal entrenado en técnica endovacular con guía fluoroscópica[7,8].

Sin embargo, hoy en día hay evidencia de que dicho procedimiento puede ser utilizado como tratamiento de primera línea del TEP de alto riesgo. Kuo y cols. han publicado un metanálisis[14] y un artículo de revisión de la literatura[1], concluyendo que la Trombolisis Dirigida por Catéter es una opción segura y efectiva. Este procedimiento permite lograr una mejora hemodinámica significativa con una resolución más rápida del shock que utilizando Trombolisis Sistémica. El fundamento radica en que al inyectarse localmente, intratrombo, la dosis requerida de tPA es de sòlo 1

Figura 1.

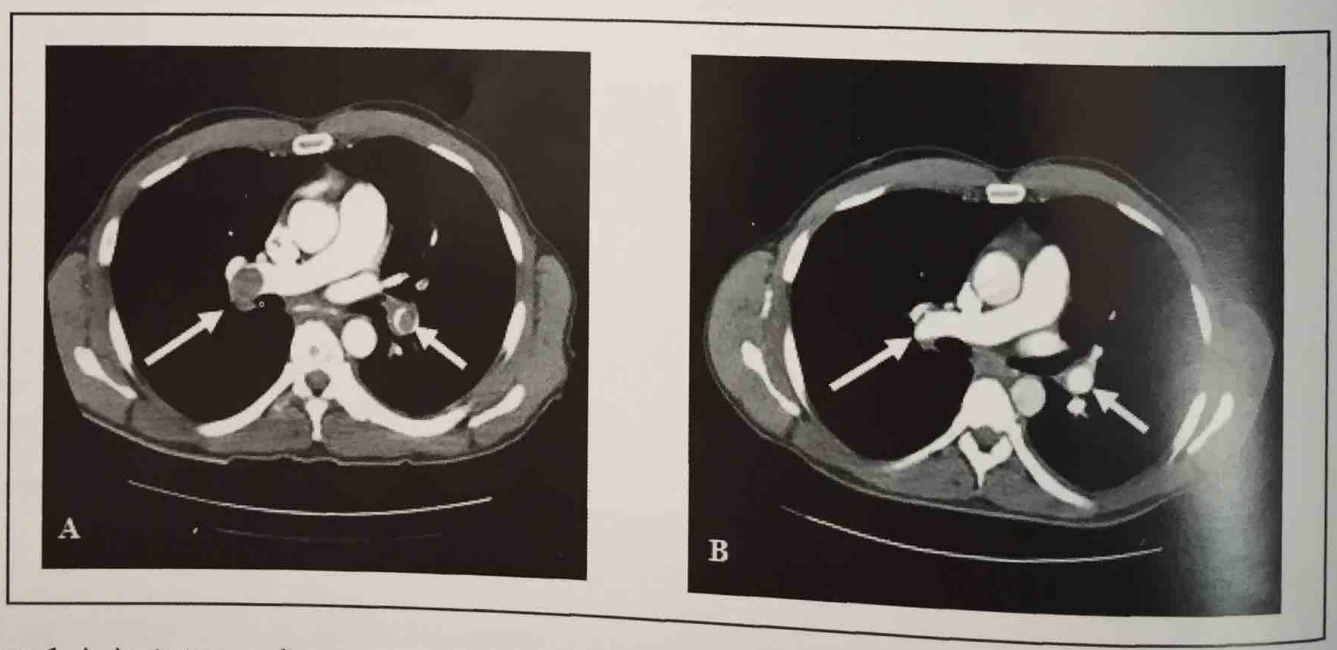

Figura 1. A. Angio-tomografía que muestra émbolos en ambas ramas de la arteria pulmonar (flechas). B. Resolución completa (flechas) luego de 3 días de tratamiento con Trombolisis Dirigida por Catéter con infusión continua intratrombo de t-PA (dosis total: 76,5 mg). tPA: Activador del plasminógeno tisular.

mg/h y en total será menor que los 100 mg utilizados en la Trombolisis Sistémica[15], ya que el medicamento está concentrado en el émbolo y no desperdiciado en la circulación, disminuyendo así el riesgo de sangrado mayor[1]. Lo importante es que, al utilizar menos dosis, el riesgo de sangrado mayor disminuye, permitiendo el uso de trombolisis en pacientes con contraindicaciones relativas e incluso absolutas.

Según nuestra experiencia, la Trombolisis Dirigida por Catéter y/o la Fragmentación Mecánica del Trombo deben ser utilizadas como primera línea en el tratamiento del TEP de Alto Riego. Debe asociarse a anticoagulación subterapéutica intravenosa con Heparina No Fraccionada. Nuestros resultados utilizando estos métodos han sido excelentes sin casos de sangrado mayor fatal, ni mortalidad relacionada al tratamiento (Figura 1).

La Vena Yugular Interna se utilizó en todos los casos como acceso vascular. La punción guiada por ecografía es esencial para introducir el catéter en un solo intento y minimizar el riesgo de hematoma y sangrado en la zona de punción, que ocurrió en un solo caso y no requirió tratamiento.

La Fragmentación Mecánica del Trombo fue utilizada como tratamiento coadyuvante en un paciente y como tratamiento de primera línea en un paciente con contraindicaciones para trombolisis que se encontraba hemodinámicamente estable.

CONCLUSIONES

El uso de Trombolisis Dirigida por Catéter Intratrombo con infusión continua de tPA debe usarse como tratamiento de primera línea en el TEP de Alto Riesgo (Masivo Agudo), debido a que ha demostrado resultados exitosos. En nuestra serie, no se registró mortalidad relacionada al procedimiento, incluso en pacientes que presentaban contraindicaciones para trombolisis. La evidencia actual indica que es un procedimiento efectivo y seguro.

La Fragmentación Mecánica del trombo es una opción efectiva como tratamiento adyuvante o en caso de existir contraindicación para realizar la Trombolisis Guiada por Catéter y el paciente se encuentre relativamente estable. El riego de sangrado en la zona del catéter puede minimizarse realizando una punción única con guía ecográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuo WT. Endovascular Therapy for Acute Pulmonary Embolism. J Vasc Interv Radiol 2012;23:167-179.
2. Meneveau, N. Therapy for acute high-risk pulmonary embolism: thrombolytic therapy and embolectomy. Curr Opin Cardiol 2012;25:560-7.
3. Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolysis for PE: Past, present and future. Thromb Haemost 2010;103(5):877-83.
4. Comerota AJ, Aziz F. Acute Deep Venous Thrombosis: Surgical and Interventional Treatment. En: Cronenwett JL, Johnston KW, editores. Rutherford's Vascular Surgery. 7ma ed. Vol 2. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2010. p.793-810.
5. Thompson BH, Tan KT, van Beek EJR. Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolic Disease. En: Hallet JW, Mills JL, Earnshaw JJ, Reekers JA, Rooke TW, editores. Cromprehensive Vascular and Endovascular Surgery. 2da ed. Filadelfia: Mosby Elsevier. 2009 p. 807-841.
6. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation 2004;110:744–749
7. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE , Comerota AJ Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. Chest 2008;133:454S-545S.
8. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, y cols. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J.2008;29:2276-2315.
9. Jaff, MR, McMutry S, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ,y cols. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Depp Vein Thrombosis, and Chronic Thromboemolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2011;123:1788-1830.
10. Porter JM, Moneta SL. Reporting standards in venous disease: an update. J Vasc surg 1995;21:635-645.
11. Banovac F, Buckley DC, Kuo WT, Lough DM, Martin LG, . Millward SF y cols. Reporting standards for endovascular treatment of pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol 2010;2:144-53.
12. Talledo O, Carranza M, Lari N. A propósito de un caso: Tromboembolia de corazón derecho: manejo con trombolíticos. Revista Peruana de Cardiología. 2008;34(1):45-49
13. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2008;358:1037-52.
14. 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 Techiques. J Vasc Interv Radiol. 2009; 11:1431-1440.
15. 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 (2):250-254.