



Análisis descriptivo de diferentes tratamientos de reperfusión en la tromboembolia pulmonar aguda

Mateo Iwanowski*, Jorge A. Bilbao, José M. Bonorino, Horacio E. Fernández, Renzo E. Melchiori, Nicolás A. Torres, Ricardo A. Costantini, José C. Santucci, Santiago N. Márquez Herrero, Pablo M. Rubio, Emilia M. Spaini, Guido M. García Juárez, Mateo Bivort Haiek, Guillermo N. Vaccarino y Sergio J. Baratta

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP) aguda hemodinámicamente inestables son candidatos para recibir trombolisis sistémica (TS); sin embargo, el tratamiento guiado por catéter (TGC) y la trombectomía quirúrgica (TQ) también se pueden considerar, aunque con menor nivel de evidencia. Existe información limitada respecto a cuál es el mejor método de reperfusión en esta población. El objetivo es realizar un análisis descriptivo de las distintas terapias de reperfusión en la TEP aguda y determinar su efectividad y seguridad

Métodos: Análisis retrospectivo de un registro prospectivo unicéntrico de pacientes ingresados con TEP aguda entre los años 2006 y 2021, que requirieron tratamiento de reperfusión. Analizamos la evolución intrahospitalaria y en el seguimiento a 14 días.

Resultados: De 399 pacientes con TEP, 50 recibieron tratamiento de reperfusión y fueron incluidos en el análisis. La edad media era de 64,5 años (rango: 53-72) y el 46% eran mujeres. Los métodos de reperfusión fueron TS en el 44%, TGC en el 42% y TQ en el 14%. Todos presentaron dilatación del ventrículo derecho y elevación de las troponinas. La mortalidad intrahospitalaria fue del 18%. Las tasas de sangrado mayor en los grupos de TS, TGC y TQ fueron del 9,0%, el 4,7% y el 57,4% ($p = 0,001$), y las de sangrado menor fueron del 18,1%, el 9,5% y el 14,2% (p no significativa), respectivamente. Durante el seguimiento a 14 días, solo el TGC y la TQ lograron una reducción de la presión sistólica en la arteria pulmonar, y con la TS y la TGC hubo una reducción de los diámetros del ventrículo derecho y una mejoría de su función.

Conclusiones: En esta población de pacientes con TEP aguda encontramos altas tasas de mortalidad intrahospitalaria. No se observaron diferencias en términos de efectividad entre los distintos tratamientos de reperfusión. El TGC y la TQ podrían considerarse métodos de reperfusión alternativos, en especial cuando la TS está contraindicada.

Palabras clave: Tromboembolia pulmonar. Tratamiento de reperfusión. Tratamiento guiado por catéter. Trombolisis sistémica. Trombectomía quirúrgica.

Descriptive analysis of different reperfusion therapies in acute pulmonary embolism

ABSTRACT

Introduction and objectives: Hemodynamically unstable patients with acute pulmonary embolism (PE) are eligible for systemic thrombolysis (ST). However, catheter-directed therapy (CDT) and surgical thrombectomy (SUT) can also be considered with less clinical evidence. Limited information exists regarding the best reperfusion therapy in this setting. Our objective was to perform a descriptive analysis of different reperfusion therapies in acute pulmonary embolism and determine their safety and efficacy profile.

Methods: Retrospective analysis from a prospective single-centre registry of patients admitted with a diagnosis of PE from 2006 through 2021 who required reperfusion therapy. We analyzed the in-hospital outcomes and at 14-day follow up.

Results: A total of 50 out of 399 patients admitted with a diagnosis of PE received reperfusion therapies and were included in our analysis. Mean age, 64.5 (53-72), 46% female. This was the reperfusion strategy applied: ST (44%), CDT (42%) and SUT (14%). All patients had right ventricular dilatation and high troponin levels. The overall in-hospital mortality was 18%. Major and minor bleeding rates among the different reperfusion methods were 9.0% vs 4.7% vs 57.4%; ($P = .001$), and 18.1% vs 9.5% vs 14.2%; ($P = NS$), respectively. The 14-day follow-up showed that only CDT and SUT reduced the pulmonary artery systolic pressure while ST and CDT were associated with a reduced right ventricular diameter and an improved right ventricular function.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mateo_iwanowski@hotmail.com (M. Iwanowski).

Recibido 6 de enero de 2022. Aceptado 6 de abril de 2022. Online: 17-05-2022.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Conclusions: High mortality rates were found in this population with acute PE. No differences were seen regarding effectiveness seen among the different reperfusion strategies used. CDT and SUT may be considered as alternative reperfusion methods especially if ST is contraindicated.

Keywords: Pulmonary embolism. Systemic thrombolysis. Catheter-directed therapy. Reperfusion therapy. Surgical thrombectomy.

Abreviaturas

PSAP: presión sistólica en la arteria pulmonar. **TEP:** tromboembolia pulmonar. **TGC:** tratamiento guiado por catéter. **TQ:** trombectomía quirúrgica. **TS:** trombolisis sistémica. **VD:** ventrículo derecho.

INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda constituye la tercera causa de muerte de origen cardiovascular y la mayoría de los decesos se deben a insuficiencia cardíaca derecha aguda secundaria a la obstrucción del flujo en las arterias pulmonares. La tasa de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes cuya primera presentación de la enfermedad es la inestabilidad hemodinámica es del 30%, aunque en algunos registros alcanza el 50%, y es 10 veces mayor que en los pacientes estables¹.

En los registros de pacientes con TEP aguda se puede observar que el grupo de riesgo intermedio presenta una mortalidad mayor que la registrada en los ensayos clínicos e involucra un espectro amplio de individuos que incluye un subgrupo con mortalidad elevada y similar a la de aquellos con TEP aguda de riesgo alto. Identificar esta población de mayor riesgo y seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de algún método de perfusión supone un gran desafío para el equipo tratante²⁻⁴. Asimismo, la TEP aguda puede acarrear otras complicaciones en el seguimiento, como la recurrencia de eventos tromboembólicos, las relacionadas con la reducción de la capacidad funcional o el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica^{5,6}.

Existe consenso en indicar un tratamiento de perfusión en los pacientes con TEP aguda de riesgo alto, mientras que en los de riesgo intermedio es controvertido y podría indicarse solo en aquellos que presentan deterioro hemodinámico bajo tratamiento anticoagulante⁷⁻⁹. En la actualidad, la estrategia de perfusión recomendada como primera opción en este grupo de pacientes es la trombolisis sistémica (TS), a pesar del riesgo de sangrado asociado⁷.

Si bien hay escasa evidencia, el tratamiento guiado por catéter (TGC) y la trombectomía quirúrgica (TQ), en casos seleccionados, podrían tener una menor tasa de complicaciones hemorrágicas con similar eficacia¹⁰⁻¹³.

Hasta la fecha no hay trabajos que comparen dichas estrategias de perfusión, por lo que se desconoce cuál de ellas es más segura y eficaz. El objetivo de este trabajo es realizar un análisis descriptivo de los distintos tratamientos de perfusión en la TEP aguda y determinar su efectividad y seguridad.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de cohorte observacional retrospectivo unicéntrico de pacientes que presentaron TEP y requirieron tratamiento de perfusión. Los datos se obtuvieron a partir de un

registro prospectivo en un hospital universitario entre 2006 y 2021. Los métodos de perfusión analizados fueron TS, TGC y TQ.

Los pacientes recibieron tratamiento de perfusión según el criterio del equipo tratante, basado en la evidencia y en las recomendaciones nacionales e internacionales vigentes en ese momento. Se consideraron para recibir tratamiento de perfusión los pacientes con *shock* manifiesto por fallo del ventrículo derecho (VD) y aquellos sin *shock* que presentaron dilatación del VD, daño miocárdico y signos clínicos indicativos de inestabilidad incipiente a pesar del tratamiento anticoagulante parenteral en dosis terapéuticas. Para ser considerados candidatos a los tratamientos de perfusión, los pacientes debían presentar, además de lo antedicho, al menos 2 de los siguientes: taquicardia persistente con frecuencia cardíaca > 110 lpm o < 60 lpm, presión arterial sistólica < 100 mmHg, ácido láctico elevado, saturación de oxígeno < 90%, índice de *shock* (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica) > 1 o alta carga trombótica (puntuación de Miller modificada > 22). Cabe mencionar que los pacientes con deterioro de la función del VD de moderado a grave o con trombo en tránsito se consideraron para recibir tratamiento de perfusión con carácter de urgencia.

La TS se prefirió en pacientes jóvenes, con riesgo bajo de sangrado y sin contraindicaciones absolutas o relativas para el uso de fibrinolíticos. En aquellos con mayor riesgo de sangrado (edad avanzada, neoplasia maligna, puntuaciones RIETE o HAS-BLED elevadas), contraindicaciones absolutas o relativas para líticos sistémicos, o presencia de trombos centrales, se consideró más apropiado el TGC. La TQ se eligió preferentemente para pacientes con sospecha de TEP subaguda (más de 15 días de evolución de los síntomas, presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) > 60 mmHg o hipertrofia del VD), deterioro grave de la función del VD con necesidad de asistencia circulatoria o trombo en tránsito.

La estreptocinasa fue el fibrinolítico utilizado entre 2006 y 2010, y a partir de esa fecha solo se utilizó alteplasa. A partir de 2008 comenzó a utilizarse el TGC como método de perfusión alternativo. En relación con los dispositivos para el TGC, entre 2008 y 2017 se utilizaron catéteres tipo *pigtail* para la fragmentación del trombo y tipo multipropósito para la aspiración del trombo manual; a partir de 2017 comenzó a utilizarse el dispositivo Penumbra System (Penumbra, Estados Unidos) y desde 2020 también se dispuso del Angio-Jet (Boston Scientific, Estados Unidos).

Se recabaron datos de las características basales de cada paciente (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes clínicos, comorbilidad), del cuadro clínico en el momento del diagnóstico de TEP aguda (presión arterial, frecuencia cardíaca, estabilidad hemodinámica, puntuación PESI, carga trombótica), las puntuaciones de

riesgo de sangrado (HAS-BLED y RIETE), parámetros de laboratorio (troponina T ultrasensible y ácido láctico) y datos ecocardiográficos respecto al tamaño y la función del VD y de la PSAP.

La dilatación del VD se evaluó como variable dicotómica y se definió como normal si el diámetro diastólico era < 41 mm y como dilatada cuando era ≥ 41 mm o bien existía una relación entre ambos ventrículos > 0,9 por ecocardiografía o angiotomografía.

La función del VD también se evaluó como variable dicotómica y se definió como normal si el desplazamiento del plano del anillo tricuspídeo era ≥ 16 mm y disminuida si era < 16 mm o existía hipocinesia de la pared libre del VD por ecocardiografía.

La PSAP se evaluó cuantitativamente midiendo el gradiente trans-tricuspídeo y la presión en la aurícula derecha derivada de la vena cava inferior y su colapsabilidad por ecocardiografía.

Todos los datos fueron tomados de la historia clínica informatizada de cada paciente por los médicos investigadores y se almacenaron en una base de datos encriptada y autorizada por el comité de ética e investigación institucional.

La privacidad de los pacientes en el registro quedó garantizada porque los nombres o iniciales no se almacenaron en la base de datos, y además solo el investigador principal tenía acceso a ella.

Para el análisis de la evolución clínica durante el ingreso se incluyeron la ocurrencia de muerte intrahospitalaria, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, el sangrado mayor o menor según la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium*¹⁴, y el compuesto de mortalidad intrahospitalaria y sangrado mayor. Los parámetros ecocardiográficos evaluados antes de la reperfusión y a los 14 días fueron la función del VD, la presencia de dilatación del VD y el valor de la PSAP.

Se recabaron los consentimientos informados de todos los pacientes para el uso de sus datos con finalidades académicas, estadísticas y

científicas relativas al ámbito de la salud. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética Institucional de nuestro hospital, con número de resolución 19-041.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio de cohorte observacional retrospectivo unicéntrico. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico [RIC] 25-75, según su distribución. Las variables cualitativas se presentaron como tablas de frecuencia y porcentajes. Para el análisis bivariado de las 3 estrategias se utilizaron ANOVA con corrección por Bonferroni, para las variables continuas con varianzas iguales, y la prueba de Kruskal Wallis, para varianzas diferentes. Para las variables dicotómicas se usó la prueba de χ^2 . Para el análisis de muestras emparejadas se usaron las pruebas t de Student y Kruskal-Wallis según su distribución, mientras que para las dicotómicas se utilizó la prueba de McNemar. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con Stata/SE v13.0 (StataCorp, Estados Unidos).

RESULTADOS

De los 399 pacientes que presentaron TEP, 50 recibieron tratamiento de reperfusión y fueron incluidos en el análisis; no se excluyó a ningún paciente. La edad promedio fue de 64,5 años [53-72] el 46% eran de sexo femenino. Se indicó TS en el 44%, TGC en el 42% y TQ en el 14%. Tres pacientes del grupo TS requirieron TGC de rescate. El grupo que recibió TS (edad promedio 53,5 años [50-68]) fue más joven que los grupos TGC y TQ (69 años [59-72] y 71 años [60-79], respectivamente; $p = 0,02$). El resto de las características basales resultaron similares (tabla 1).

Todos los pacientes presentaron dilatación del VD y elevación de las cifras de troponina T (media 48,5 pg/ml). El grupo que recibió TS tuvo una elevación promedio de las cifras de troponina de 31 pg/ml

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	Total (n = 50)	TS (n = 22)	TGC (n = 21)	TQ (n = 7)	p
<i>Características clínicas</i>					
Sexo masculino, %	54 (27)	50 (11)	61,9 (13)	42,8 (3)	0,61
Edad, años (rango)	64,5 (53- 72)	53,5 (50-68)	69 (59-72)	71 (60-79)	0,022
Dislipemia, %	36 (18)	36,6 (8)	42,8 (9)	14,2 (1)	0,4
Tabaquismo actual, %	38 (19)	22,7 (5)	52,3 (11)	42,8 (3)	0,13
Hipertensión arterial, %	54 (27)	45,4 (10)	57,1 (12)	71,4 (5)	0,46
Diabetes mellitus, %	18 (9)	22,7 (5)	19,5 (4)	0 (0)	0,40
Cardiopatía isquémica, %	10 (5)	4,5 (1)	9,5 (2)	28,5 (2)	0,18
Insuficiencia cardíaca, %	4 (2)	0 (0)	4,7 (1)	14,2 (1)	0,24
EPOC, %	2 (1)	0 (0)	4,7 (1)	0 (0)	0,51
Neoplasia maligna, %	26 (13)	18,1 (4)	38,1 (8)	14,2 (1)	0,25
HAS BLEED > 4, %	10 (5)	9,0 (2)	4,76 (1)	28,5 (2)	0,19
RIETE	1,5 (0-3)	0 (0-1,5)	1,5 (1-4)	3 (1-5)	0,08
Alto riesgo ESC, %	14 (7)	13,6 (3)	19,0 (4)	0 (0)	0,46

(Continúa)

Tabla 1. Características basales de la población (*continuación*)

Variable	Total (n = 50)	TS (n = 22)	TGC (n = 21)	TQ (n = 7)	p
PAS, mmHg	120,5 (110-140)	121 (111-140)	118 (100-130)	135 (111-143)	0,94
PAD, mmHg	78 (65-87)	80,5 (60-100)	76 (65-80)	91 (75-101)	0,60
FC, lpm	110 (99-116)	110 (100-128)	110 (100-111)	105 (85-130)	0,44
Contraindicación absoluta TS, %			19 (4)	0 (0)	
Contraindicación relativa TS, %			28 (6)	15 (1)	
PESI					
Muy alto, %	28 (14)	13,6 (3)	52,3 (11)	0 (0)	
Alto, %	30 (15)	31,8 (7)	23,8 (5)	42,8 (3)	
Intermedio, %	22 (11)	18,1 (4)	19,0 (4)	42,8 (3)	
Bajo, %	16 (8)	31,8 (7)	0 (0)	14,2 (1)	
Muy bajo, %	4 (2)	4,5 (1)	4,7 (1)	0 (0)	
Parámetros ecocardiográficos					
Disfunción VD, %	88,0 (44)	77,2 (17)	95,2 (20)	100 (7)	0,11
Dilatación VD, %	100 (50)	100 (22)	100 (21)	100 (7)	NS
PSAP	55 (45-61,5)	45 (45-58)	56,5 (49-67,5)	60 (51-60)	0,17
Localización TEP					
Múltiple-subsegmentaria, %	10,3 (5)	13,6 (3)	10 (2)	0 (0)	
Tronco arterial pulmonar, %	14,2 (7)	9,0 (2)	5 (1)	57,1 (4)	
Ambas ramas, %	57,1 (28)	59,0 (13)	65 (13)	28,5 (2)	
Una rama, %	18,3 (9)	18,1 (4)	20 (4)	14,2 (1)	
Laboratorio					
Troponina T ultrasensible, pg/ml	48,5 (27,5-142)	31 (24-88)	64 (33-196)	88 (36-153)	0,02
Ácido láctico, mEq/l	2,1 (1,5-3)	2 (1,1-2,5)			0,63
Datos del procedimiento					
Tiempo de la intervención, m			97,7	209,1	
Aspiración del trombo, %			95 (20)		
Fragmentación del trombo, %			52 (11)		
Lítics locales, %			38 (8)		
Dosis de líticos					
Alteplasa		100 mg (60%)	31,1 ± 11,9		
Estreptocinasas		2.000.000 (40%)			

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; NS: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; TGC: tratamiento guiado por catéter; TS: trombolisis sistémica; TQ: trombectomía quirúrgica; VD: ventrículo derecho.

Los datos se expresan como porcentaje o como rango intercuartílico 25-75.

[24-48], que resultó menos marcada que la que presentaron los grupos de TGC (64 pg/ml [33-196]) y TQ (88 pg/ml [36-153]) (p = 0,02). El 88% tenían disfunción del VD (TS, 77,2%; TGC, 95,2%; TQ, 100%; p no significativa). El 14% fueron TEP de alto riesgo según la clasificación ESC 2019 (TS, 13,6%; TGC, 19%; TQ, 0%; p no significativa). El 14,2% de los pacientes presentaron compromiso del tronco de la arteria pulmonar y el 75,4% de una o ambas ramas principales. La presión arterial sistólica promedio fue de 120,5 mmHg y la

frecuencia cardíaca promedio fue de 110 lpm, sin diferencias entre los grupos. El 58% de la población tenía una puntuación PESI alta o muy alta. La PSAP se encontraba elevada en todos los pacientes y resultó, en promedio, de 55 mmHg [45-61,5], sin diferencias entre los grupos (TS, 45 mmHg [45-58]; TGC, 56,5 mmHg [49-67,5]; TQ, 60 mmHg [51-60]). Los valores de ácido láctico fueron, en promedio, de 2,1 mmol/l, sin diferencias entre los grupos (TS, 2 mmol/l [1,1-2,5]; TGC, 2,5 mmol/l [1,5-7,0]; TQ, 2,1 mmol/l [2-2,5]).

Tabla 2. Resultados clínicos intrahospitalarios

Variables	Total (n = 50)	TS (n = 22)	TGC (n = 21)	TQ (n = 7)	p
Tiempo de ingreso, días (rango)	10 (7-18)	8,5 (7-15)	10 (6,5-15)	22 (15-34)	0,02
Soporte respiratorio, %	40 (20)	18,1 (4)	42,8 (9)	100 (7)	0,0002
Sangrado menor (BARC < 3), %	14 (7)	18,1 (4)	9,5 (2)	14,2 (1)	0,72
Sangrado mayor (BARC ≥ 3), %	14,0 (7)	9 (2)	4,7 (1)	57,4 (4)	0,001
Mortalidad intrahospitalaria, %	18 (9)	9,0 (2)	28,5 (6)	14,2 (1)	0,25
Compuesto de mortalidad intrahospitalaria y sangrado mayor, %	28,0 (14)	13,6 (3)	33,3 (7)	57,1 (4)	0,064

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; TGC: tratamiento guiado por catéter; TQ: trombectomía quirúrgica; TS: trombolisis sistémica. Los datos se expresan como porcentajes o como rango intercuartílico 25-75.

En el grupo TS se utilizó alteplasa en el 60% de los pacientes (dosis promedio 100 mg) y estreptocinasa en el 40% restante (dosis promedio 2,0 millones de UI).

En el grupo TGC se efectuó aspiración del trombo en el 95%, fragmentación del trombo en el 52% y aplicación de líticos locales en el 38%. En relación con el tipo de catéteres utilizados para la TGC, cabe aclarar que entre 2008 y 2016 fueron catéteres tipo *pigtail* para fragmentación del trombo y multipropósito para aspiración del trombo en 10 pacientes; entre 2017 y 2020 se utilizaron catéteres Penumbra en 10 pacientes; y entre 2020 y 2021 se utilizó catéter Angio-Jet en 1 paciente. La duración promedio de la intervención fue de 97,7 minutos y el fibrinolítico utilizado en la TGC fue alteplasa en el 100% (dosis promedio $31,1 \pm 11,9$ mg).

El 47% de los pacientes del grupo TGC presentaban contraindicaciones absolutas o relativas para recibir TS, frente al 15% en el grupo TQ. El tiempo de intervención promedio en las TQ fue de 209,1 minutos.

El tiempo de ingreso hospitalario promedio fue de 10 días [7-18] y resultó más prolongado en el grupo de TQ (22 días [15-34]) que en los otros dos grupos (TS, 8,5 días [7-15]; TGC, 10 días [6,5-15]; $p = 0,02$).

El 40% de la población requirió asistencia respiratoria mecánica, que fue más utilizada en el grupo TQ (100%) que en los otros dos grupos (TS, 18,1%; TGC, 42,8%; $p = 0,0002$).

Ocurrió sangrado menor en el 14% de la población, sin diferencias entre los grupos, y sangrado mayor en el 14%, con más frecuencia tras la TQ (57,4%) que en los otros grupos (TS, 9%; TGC, 4,7%; $p = 0,001$). El único sangrado intracraneal observado fue en 1 paciente que recibió TS; los sangrados mayores ocurridos en el grupo TQ fueron por requerimiento transfusional y descenso de la hemoglobina sin necesidad de reoperación. El único sangrado mayor en el grupo TGC fue por requerimiento transfusional tras la intervención.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 18% (TS, 9%; TGC, 28,5%; TQ, 14,2%; p no significativa), y excepto por un fallecimiento secundario a cáncer ocurrido en el grupo TGC, la totalidad de las muertes fueron por *shock* cardiogénico debido a fallo del VD. La ocurrencia del compuesto «mortalidad intrahospitalaria y sangrado mayor» (tabla 2) fue del 28% (TS, 13,6%; TGC, 33,3%; TQ, 57,4%; p no significativa).

En el seguimiento más allá de 14 días se perdieron el 42% de los pacientes, lo que limita la validez de los hallazgos observados tras el alta hospitalaria. En la población que completó el seguimiento se encontró una normalización del diámetro del VD en el 70% del grupo TS ($p = 0,002$), el 75% del grupo TGC ($p = 0,002$) y el 40%

del grupo TQ (p no significativa). También se halló un VD normofuncionante en el 92% del grupo TS ($p = 0,004$), el 92% del grupo TGC ($p = 0,001$) y el 20% del grupo TQ (p no significativa), como puede verse en la figura 1.

Tras la terapia de reperusión hubo una reducción significativa de la PSAP tanto en el grupo TGC como en el grupo TQ (tabla 3).

DISCUSIÓN

Nuestro registro incluyó una población de pacientes con TEP aguda que requirieron tratamiento de reperusión y cuya mortalidad intrahospitalaria total fue del 18%, lo cual indica que era una población con elevada morbilidad y superior a la que se observa en los ensayos clínicos aleatorizados¹⁵⁻²⁰. Una de las razones que explica este fenómeno es que los ensayos aleatorizados, a diferencia de los registros, incluyen generalmente pacientes más jóvenes, menos graves, menos complejos y con menos comorbilidad.

A pesar de que las guías actuales recomiendan la TS como primer tratamiento de reperusión, en nuestra población solo el 44% la recibió; del resto, el 42% recibieron TGC y el 14% TQ. La alta tasa de reperusión con TGC observada en nuestro registro coincide con la registrada en otras instituciones con alto volumen de pacientes en los Estados Unidos, donde se utiliza en aproximadamente el 11-29% de las TEP de riesgo intermedio-alto o alto. En dichos registros se observa una clara tendencia a un mayor uso del TGC, reemplazando a la TS que solo se utilizó en un 5,6% de los casos²¹⁻²³. Este fenómeno ocurre en un contexto de escasa adhesión a las recomendaciones de TS en esta población. Ejemplo de ello es lo observado en el registro CONAREC XX, en el que casi la mitad de los pacientes con inestabilidad hemodinámica no recibieron TS a pesar de ser la primera opción recomendada por las guías de práctica clínica²⁴. Las razones de esto no están claras, pero el riesgo de sangrado mayor, incluida la hemorragia intracraneal, asociado al uso de trombolíticos sistémicos, podría explicarlo en parte. Es sabido que los registros incluyen pacientes que suelen quedar fuera de los ensayos clínicos, como son la población anciana, los pacientes con cáncer activo, los posquirúrgicos y los pacientes críticos que suelen tener un mayor riesgo de sangrado y contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos, tal como se observó en nuestro estudio, pues casi la mitad de los pacientes del grupo TGC presentaban alguna contraindicación para el uso de fibrinolíticos.

Uno de los teóricos beneficios del TGC o la TQ sobre la TS es la posible menor tasa de sangrados graves o mortales. En un metanálisis que incluyó solo estudios prospectivos, con un total de 566 pacientes tratados con TGC, se halló una tasa de sangrado mayor del 5,8% (33 pacientes), similar a la de nuestro registro²⁵.

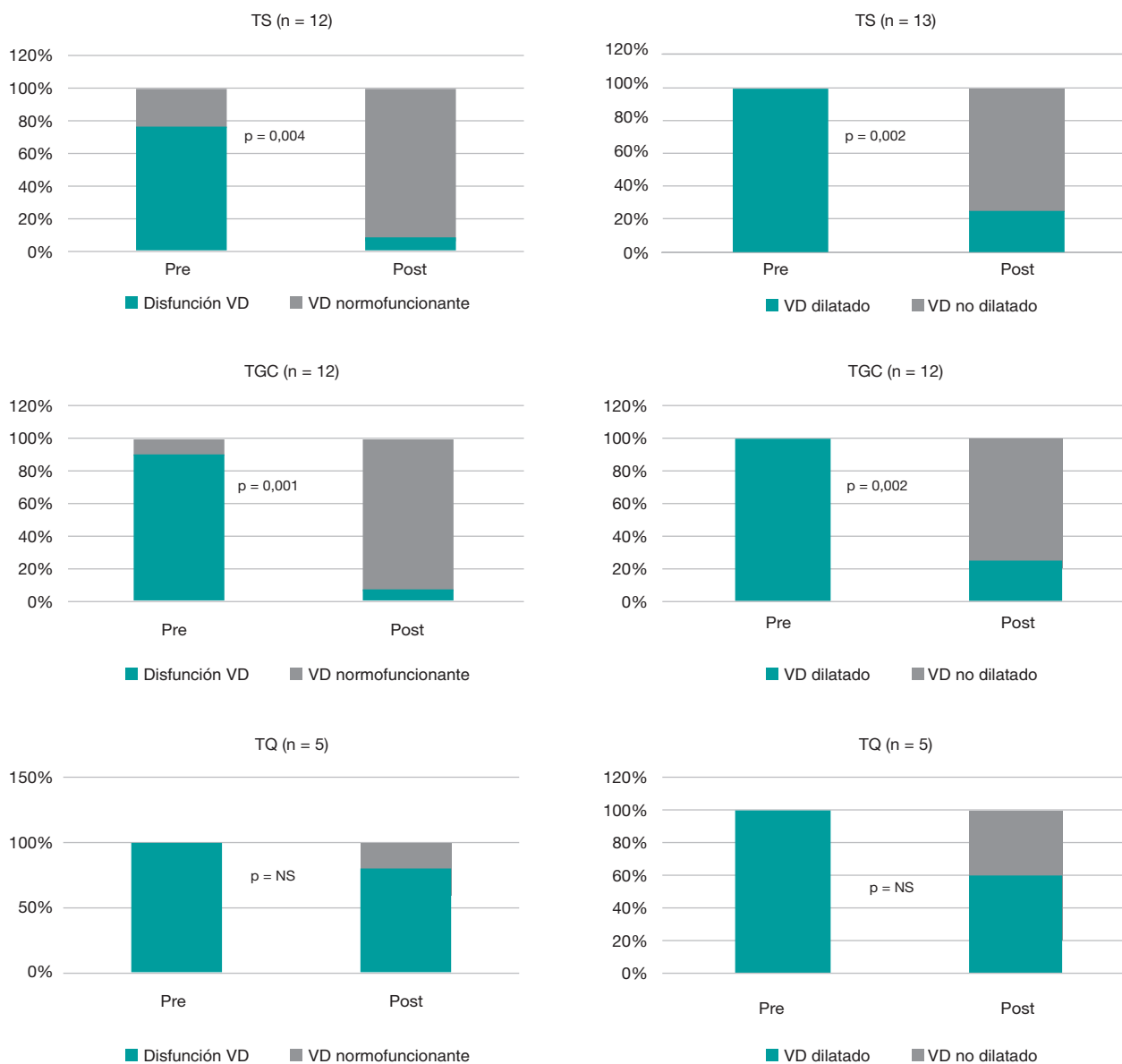


Figura 1. Presencia de dilatación y disfunción del VD posreperusión. NS: no significativa; TGC: tratamiento guiado por catéter; TQ: trombectomía quirúrgica; TS: trombolisis sistémica; VD: ventrículo derecho.

Tabla 3. Valores de presión sistólica de la arteria pulmonar al ingreso y a los 14 días

Estrategia	PSAP al ingreso (mmHg)	PSAP tras 14 días (mmHg)	Diferencia (mmHg)	p
TS (n = 11)	46,8 ± 18,7	36,7 ± 23,7	10,0 ± 15,1	0,051
TGC (n=12)	58,83 ± 12,6	31,3 ± 10,89	27,5 ± 15,2	0,0001
TQ (n = 5)	56,2 ± 9,47	35,0 ± 7,9	21,2 ± 15,3	0,036

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; TGC: tratamiento guiado por catéter; TQ: trombectomía quirúrgica; TS: trombolisis sistémica.
Rango intercuartílico 25-75.

Si bien estas tasas son menores que las reportadas en los ensayos sobre TS (tasa de sangrado mayor 11,5%, sangrado intracraneal 2-3%), no hay trabajos que comparen el TGC con la TS²⁶⁻²⁸.

En nuestro registro, aunque no observamos diferencias significativas respecto a las tasas de sangrado mayor entre TGC y TS, cabe señalar que la población de pacientes que recibió TGC era 10 años mayor y casi la mitad presentaban contraindicaciones para líticos sistémicos, lo cual sugiere que la población con mayor riesgo de sangrado podría beneficiarse de esta estrategia de reperusión. Además, no hubo sangrados intracraneales en los pacientes que recibieron TGC. Si bien la TQ presentó una mayor cantidad de sangrados mayores, estos se debieron a requerimientos transfusionales y descenso de la hemoglobina, sin necesidad de una nueva intervención; además, el bajo número de casos en este grupo no permite realizar conclusiones sobre este aspecto.

Actualmente no hay evidencia sólida que demuestre el beneficio del TGC en los objetivos clínicos «duros» intrahospitalarios, tales como la mortalidad intrahospitalaria y la inestabilidad hemodinámica, ni resultados a largo plazo sobre la recurrencia de la TEP, el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la mejoría en la calidad de vida.

Al comparar la mortalidad intrahospitalaria con los distintos tratamientos de reperfusión no se hallaron diferencias significativas (TS, 9%; TGC, 28,5%; TQ, 14,2%; p no significativa). Sin embargo, los pacientes de los grupos TGC y TQ resultaron ser más añosos, con mayor riesgo de sangrado, mayor elevación de las troponinas y, por lo tanto, mayor riesgo, lo cual sugiere que estas estrategias podrían ser particularmente beneficiosas en esta población. Debemos reconocer que las comparaciones entre grupos y las conclusiones son de valor limitado debido, principalmente, al sesgo de selección habitual en los registros y al escaso número de pacientes y eventos (posible error beta).

Hasta la fecha, la evidencia sobre la eficacia del TGC en el tratamiento de la TEP aguda se basa en objetivos subrogados, como son la relación entre ambos ventrículos, la PSAP y la carga trombótica utilizando la escala de Miller¹⁶⁻¹⁹. La utilización de TGC en pacientes con TEP revertiría la dilatación del VD más rápidamente que la anticoagulación sola²³. Acorde con la evidencia, observamos que tanto la TS como el TGC disminuyeron de manera significativa el tamaño y la función del VD tras la reperfusión, objetivo crucial dado que la principal causa de muerte en los pacientes con TEP aguda es el *shock* secundario a fallo del VD. Además, los tratamientos de reperfusión podrían ser útiles para disminuir la PSAP en el seguimiento y eventualmente reducir también el riesgo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, pero no es posible sacar conclusiones al respecto por la pérdida de pacientes y la falta de seguimiento prolongado. Son necesarios más registros prospectivos multicéntricos y con largo seguimiento para fortalecer la evidencia y determinar si la reperfusión en los pacientes con TEP aguda podría tener implicaciones en la incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que es de aproximadamente un 4% en la mayoría de los registros.

A nuestro criterio, y teniendo en cuenta la evidencia actual, la TS continúa siendo la primera opción en los pacientes con TEP aguda que requieren tratamiento de reperfusión, mientras que el TGC y la TQ deben indicarse cuando hay contraindicaciones para los trombolíticos sistémicos. Es fundamental definir si las estrategias invasivas podrían ser una alternativa incluso preferible a la TS en pacientes con alto riesgo de sangrado. Queda expuesto que se necesitan ensayos aleatorizados con grupo control que comparen las distintas estrategias de reperfusión en la TEP aguda, y que incluyan objetivos «duros» dentro de sus objetivos de eficacia y seguridad, siempre teniendo en cuenta que estos resultados no suelen asemejarse a los de los registros en el mundo real.

Sin embargo, hay enormes limitaciones para encarar este tipo de estudios en el mundo real, por lo que la evidencia surgida de registros prospectivos, idealmente multicéntricos, con criterios claros de inclusión y exclusión, y con técnicas de reperfusión estandarizadas y reproducibles, resultaría muy valiosa²⁹.

Limitaciones

Al igual que en otros registros, nuestro estudio fue observacional y la indicación de reperfusión y el método utilizado fueron a criterio del equipo tratante basándose en las recomendaciones internacionales vigentes en ese momento. El marcado sesgo de selección e inclusión, y el bajo número de pacientes de nuestro estudio, limitan las comparaciones. Además, hubo una pérdida considerable de pacientes en el seguimiento, lo cual impide generalizar las conclusiones de los aspectos evaluados tras el alta hospitalaria.

Asimismo, cabe señalar que el largo periodo de inclusión de pacientes en el registro conlleva cambios significativos dentro de una misma estrategia de reperfusión (tipo y dosis de fibrinolítico,

catéteres utilizados y tratamiento coadyuvante). Los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otras instituciones con menor complejidad, uso de otros fibrinolíticos o menor experiencia con la TGC y la TQ.

CONCLUSIONES

En esta población de pacientes con TEP aguda encontramos una alta tasa de mortalidad intrahospitalaria. Aunque el estudio presenta diversas limitaciones y sesgos en la selección de pacientes, no se observaron diferencias en términos de efectividad entre los distintos tratamientos de reperfusión. Tanto la TS como el TGC redujeron de manera significativa el diámetro del VD y mejoraron su función tras la reperfusión, con tasas de sangrado similares. El TGC y la TQ podrían considerarse métodos de reperfusión alternativos en casos seleccionados y en especial cuando la TS está contraindicada o existe riesgo alto de sangrado.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Iwanowski, J.A. Bilbao y J.M. Bononino: diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo y aprobación final de la versión a publicar. H.E. Fernández y S.J. Baratta: diseño del trabajo, revisión crítica del artículo y aprobación final de la versión a publicar. R.E. Melchiori: diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo y aprobación final de la versión a publicar. N.A. Torres: diseño del trabajo, recolección de datos y redacción del artículo. R.A. Costantini, J.C. Santucci y G.N. Vaccarino: revisión crítica del artículo y aprobación final de la versión a publicar. S.N. Márquez Herrero, P.M. Rubio, E.M. Spaini, G.M. García Juárez y M. Bivort Haiek: recolección de datos, análisis e interpretación de datos, y redacción del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan conflictos de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los pacientes con TEP aguda e inestabilidad hemodinámica requieren tratamiento de reperfusión, dado que pueden presentar una elevada morbimortalidad.
- El TGC se asocia con mejoras significativas en objetivos subrogados, pero no se ha demostrado una reducción en la mortalidad.
- No existen trabajos aleatorizados que comparen la TS, el TGC y la TQ.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En el mundo real, los pacientes que requieren tratamiento de reperfusión presentan elevadas tasas de morbimortalidad, superiores a las observadas en los ensayos aleatorizados.

- No se encontraron diferencias significativas en términos de efectividad entre los distintos tratamientos de reperusión evaluados. Tanto el TGC como la TS disminuyen de manera significativa el tamaño del VD y mejoran su función tras la reperusión.
- Nuestro estudio aporta información sobre la factibilidad, la efectividad y la seguridad de los distintos métodos de reperusión en un hospital universitario de Argentina, donde la evidencia es aún más limitada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340-1347.
2. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70:3333-3338.
3. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125:1539-1545.
4. Becattini C, Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost*. 2008;100:747-751.
5. Lubberts B, Paulino Pereira NR, Kabrhel C, David JK, DiGiovanni CW. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116:417-431.
6. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:1636-1661.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543-603.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149: 315-352.
9. Ubaldini J, Bilbao J, Bonorino J, et al. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol*. 2016;84:74-91.
10. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e774-e801.
11. Qi Min W, Liang Wan C, Dao Zhong C, et al. Clinical outcomes of acute pulmonary embolectomy as the first-line treatment for massive and submassive pulmonary embolism: a single-centre study in China. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15:321-327.
12. Lehnert P, Moller CH, Mortensen J, et al. Surgical embolectomy compared to thrombolysis in acute pulmonary embolism: morbidity and mortality. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2017;2:354-361.
13. Kalra R, Bajaj NS, Arora P, et al. Surgical embolectomy for acute pulmonary embolism: systematic review and comprehensive meta-analyses. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:982-990.
14. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-2747.
15. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1165-1171.
16. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. SEATTLE II Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1382-1392.
17. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479-486.
18. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1401-1410.
19. Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. FLARE Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:859-869.
20. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148:667-673.
21. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest*. 2016;150:384-393.
22. Sista AK, Friedman OA, Dou E, et al. A pulmonary embolism response team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2018;23:65-71.
23. Reza N, Dudzinski DM. Pulmonary embolism response teams. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17:387.
24. Cigalini I, Igonnikof D, Scatularo C, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol*. 2019; 87:137-145.
25. 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;20:1431-1440.
26. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al., for the PEITHO investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014; 370:1402-1411.
27. Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2006;97:127-129.
28. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:2414-2421.
29. Piazza G. Trailblazing in pulmonary embolism research: the importance of extending beyond randomized controlled trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:237-239.