



A debate: Terapia farmacológica o invasiva en la tromboembolia pulmonar aguda. Perspectiva del intervencionista



Debate: Pharmacological or invasive therapy in acute pulmonary embolism. The interventional cardiologist perspective

Pablo Salinas*

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M22000279>

PREGUNTA: ¿Qué tipos de abordaje invasivo por catéter existen para la tromboembolia pulmonar aguda hoy en día? Describanos brevemente las técnicas.

RESPUESTA: La terapia dirigida por catéter (TDC) en la tromboembolia pulmonar (TEP) se puede dividir en tres categorías: la trombectomía mecánica, la trombolisis local y la combinación de ambas.

La trombectomía mecánica (TM) consiste fundamentalmente en la fragmentación y la aspiración o extracción del trombo. En la fragmentación se utilizan dispositivos no específicos de TDC, como un catéter *pig-tail* (rotación forzada dentro del trombo) o un balón de dilatación, para romper y fenestrar la oclusión trombótica, de manera que se logre mejorar el flujo a zonas completamente ocluidas. Es una técnica poco precisa y poco reproducible, que tal vez se irá abandonando a medida que avancen los dispositivos específicos. Se suele realizar en primer lugar como facilitador de la aspiración o la penetración del fármaco trombolítico. En la aspiración o extracción del trombo se emplean catéteres huecos de diferentes calibres para aspirar el trombo. La técnica es muy dependiente de la antigüedad del trombo (más eficaz cuanto más agudo sea el caso) y del calibre del catéter de aspiración. Se puede usar material no específico de intervencionismo coronario (un catéter guía de hasta 8 Fr) o de intervencionismo estructural o periférico (introdutores largos o vainas de calibre > 8 Fr), con la ventaja de su amplia disponibilidad y bajo precio, pero con el inconveniente de la obstrucción frecuente del propio catéter, por lo que se suele usar en sistemas dobles «madre-hijo».

Además, existen dos dispositivos de aspiración específicamente aprobados para su uso en la TEP: el sistema Indigo (Penumbra, Estados Unidos), un catéter de punta angulada de 115 cm y 8 Fr que cuenta con una oliva que facilita la entrada del trombo y su avance, que pronto estará disponible en 12 Fr¹, y el sistema Flow-Triever (Inari Medical, Estados Unidos), diseñado para aspiración

de TEP y compuesto por un catéter de 24 Fr, otro telescopado de 16 Fr y un recuperador de trombo en forma de discos de nitinol, con la ventaja fundamental de tener sobredimensionadas las conexiones exteriores a un diámetro superior al estándar médico Luer². En desarrollo está el catéter Nautilus (iVascular, España), un sistema de 10 Fr. Otros dispositivos de trombectomía periférica no específicos de TEP, como AngioVac (Angiodynamics, Estados Unidos) o AngioJet (Boston Scientific, Estados Unidos), tienen un uso minoritario y se han relacionado con mayores complicaciones (AngioJet).

Las ventajas de la TM por aspiración frente a la trombolisis local son que puede facilitar una mejoría hemodinámica rápida en los pacientes inestables, que finaliza en un único procedimiento y que puede evitar el uso de fibrinolíticos si se realiza como única terapia.

La trombolisis local (TL) consiste en introducir en la arteria pulmonar uno o dos catéteres, habitualmente multiperforados y en posición intratrombo, a través de los cuales se administrará una dosis variable (en torno al 25% de la dosis sistémica) de fibrinolítico (habitualmente alteplasa [rTPA]), durante un cierto tiempo (6-24 h), con o sin bolo inicial. Sus principales ventajas son su sencillez, la posibilidad de acceso vascular periférico (vena o venas antecubitales) y su bajo precio (se puede usar simplemente un catéter *pig-tail*). Existe un dispositivo (EKOS, Boston Scientific) de TL facilitada por ultrasonidos (TLUS) que cuenta con un catéter con múltiples generadores de pulsos de ultrasonidos que facilitan la fragmentación de las hebras de fibrina, aumentando la penetración del fármaco en el trombo.

Finalmente, la combinación¹ de TM seguida de TL tiene su fundamento en que la TM puede intervenir en los segmentos más proximales de las ramas pulmonares y lobares, mientras que la TL puede actuar después en las ramas de menor calibre en todo el árbol pulmonar.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salinas.pablo@gmail.com (P. Salinas).

Online: 16-05-2022.

Full English text available from: 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.

P.: ¿Cuáles son las evidencias clínicas para la trombolisis intravascular y para las terapias de extracción del trombo?

R.: La mayor parte de la evidencia histórica en la TDC proviene de registros o series de casos, pero en los últimos años, con el desarrollo de dispositivos específicos, hemos comenzado a tener evidencia de alta calidad. Hay lagunas en el conocimiento de la TDC en la TEP de alto riesgo (datos escasos y heterogéneos), y datos comparativos de las diversas técnicas de TDC entre sí.

Varios registros previos al desarrollo de dispositivos específicos, como el PERFECT, mostraron por primera vez una mejora de los resultados clínicos con una baja tasa de hemorragias³. Un metanálisis de estudios sobre TDC realizados en la última década ofrece datos agregados de 1.168 pacientes y muestra unas cifras globales de éxito del procedimiento del 81,3% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 72,5-89,1%) y unas tasas de mortalidad a 30 días del 8,0% (IC95%, 3,2-14,0%) y de hemorragia mayor del 6,7% (IC95%, 1,0-15,3%) en TEP de alto riesgo. En riesgo intermedio, el éxito del procedimiento fue del 97,5% (IC95%, 95,3-99,1%), la mortalidad a 30 días del 0% (IC95%, 0%-0,5%) y la tasa de hemorragia mayor del 1,4% (IC95%, 0,3-2,8%)⁴.

La TM (aspiración) con el dispositivo Indigo cuenta con el estudio de estudio de brazo único único EXTRACT-PE⁵, que incluyó 119 pacientes con TEP de riesgo intermedio. Se demostraron la eficacia (reducción de 0,43 en el cociente de los diámetros ventrículo derecho/ventrículo izquierdo [VD/VI]) a las 48 horas) y la seguridad (hemorragia mayor 1,7% y hemorragia intracraneal 0%) en un protocolo sin prácticamente (98,3%) uso de TL. Con el dispositivo FlowTrier se realizó el estudio FLARE⁶, que incluyó 106 pacientes de riesgo intermedio tratados sin trombolíticos y demostró su eficacia (reducción de 0,38 en el cociente VD/VI a las 48 horas) y seguridad (eventos adversos mayores 3,8%, hemorragia mayor 1% y hemorragia intracraneal 0%). Estos resultados se confirmaron en los primeros 250 pacientes incluidos en el registro FLASH⁷, con un 1,2% de eventos adversos mayores (3 hemorragias, ninguna de ellas intracraneal).

Para el dispositivo EKOS disponemos del ensayo aleatorizado ULTIMA⁸, en el cual 59 pacientes con TEP aguda de riesgo intermedio y cociente VD/VI > 1 fueron aleatorizados para recibir dosis fijas de rTPA (10 o 20 mg en bilaterales) en TLUS, y se observó una mayor reducción en el cociente VD/VI a las 24 horas que con el tratamiento estándar con heparina (reducción media de 0,30 ± 0,20 frente a 0,03 ± 0,16 (p < 0,001). El registro SEATTLE II⁹, con 150 pacientes mayoritariamente con TEP submasiva, mostró una similar eficacia con datos razonables de seguridad (hemorragia mayor 10% en 30 días y 0% hemorragia intracraneal).

El único estudio aleatorizado comparativo de dos estrategias de TDC hasta la fecha es el SUNSET sPE¹⁰, que no encontró diferencias en cuanto a reducción radiológica de la carga trombotica con TLUS o TL simple usando dosis similares de trombolítico.

P.: ¿Qué indicaciones tiene en la actualidad el tratamiento invasivo y cómo se procede en su centro?

R.: En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2019, la TDC se considera una indicación de grado IIa, con nivel de evidencia C, para pacientes con TEP de alto riesgo en quienes la trombolisis sistémica (TS) está contraindicada o ha fallado. Además, se considera la TDC una alternativa a la TS como rescate de pacientes inicialmente tratados con anticoagulación (en general TEP de riesgo intermedio-alto) que sufren deterioro hemodinámico (indicación IIa, evidencia C).

La alternativa a la TDC con similar indicación, pero con mayor grado de recomendación (indicación I, evidencia C), es la embolectomía

quirúrgica. Sin embargo, la disponibilidad de equipos quirúrgicos dispuestos a intervenir a estos pacientes es muy limitada, así como la evidencia en comparación con la TDC.

En algunos centros con equipos de respuesta a TEP se realiza la TDC en TEP de riesgo intermedio (habitualmente intermedio-alto) como coadyuvante a la anticoagulación, aunque no exista indicación formal de TS. Esta estrategia se basa en estudios que demuestran una mayor rapidez en la mejora de parámetros subrogados, como la función del ventrículo derecho, si bien no hay evidencia sólida de mejora de parámetros clínicos en comparación con la terapia de solo anticoagulación.

En nuestro centro, además de las indicaciones aprobadas en las guías europeas, se usa la TDC en aquellos pacientes con indicación de TL, pero con alto riesgo de hemorragia. La evidencia demuestra que entre un 30% y un 50% de los pacientes con indicación de TS no reciben finalmente esta terapia por temor a las complicaciones (fundamentalmente hemorragia grave o intracraneal). Los factores asociados a alto riesgo de hemorragia en los estudios de TS son tener una neoplasia activa, edad ≥ 75 años, bajo peso (< 50 kg), insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30) o anticoagulación activa. Estos pacientes se pueden beneficiar de la TDC por su menor riesgo de hemorragia, en especial intracraneal, según los datos de comparaciones indirectas con TS.

P.: ¿Qué destacaría de los ensayos en marcha que evalúan estas estrategias invasivas?

R.: En el marco de las sociedades científicas se están desarrollando los registros multicéntricos europeos (EuroPE-CDT, NCT04037423), y en el ámbito nacional el registro TROMPA, avalado por la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología¹¹.

En cuanto a los estudios promovidos por fabricantes de dispositivos, son numerosos los que están en marcha. En la estrategia de TM, se recogerán datos de eficacia, seguridad y recuperación funcional del dispositivo Indigo en 600 pacientes seleccionados en el registro ya iniciado STRIKE-PE (NCT04798261). El dispositivo FlowTrier tiene también un registro activo que constará de 1.300 sujetos (FLASH, NCT03761173), así como el ensayo clínico de próximo inicio PEERLESS (NCT05111613), que incluirá 550 pacientes con TEP y riesgo intermedio-alto que serán aleatorizados para recibir tratamiento con el sistema de aspiración FlowTrier o TDC según la práctica local con otros dispositivos comerciales, con el objetivo principal jerárquico de muerte, hemorragia intracraneal, hemorragia mayor, deterioro clínico o días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Los estudios en marcha más relevantes con el dispositivo EKOS son el registro KNOCOUT PE (NCT03426124) en inclusión activa, que pretende llegar a 1.500 pacientes, y el estudio HI-PEITHO (NCT04790370), un ensayo clínico prospectivo internacional y multicéntrico que compara anticoagulación frente a anticoagulación más TLUS, y cuyo objetivo principal es un compuesto de mortalidad relacionada con TEP, descompensación cardiorrespiratoria o recurrencia de TEP no fatal a los 7 días. Es interesante también el estudio NCT03581877 (*Peripheral Systemic Thrombolysis Versus Catheter Directed Thrombolysis for Submassive PE*), que compara TLUS frente a la misma dosis (24 mg) de rTPA administrada por una vena periférica durante 12 h.

Los retos actuales en la investigación son definir el éxito del procedimiento, estandarizar los objetivos clínicos para los ensayos clínicos y establecer qué pacientes con TEP de riesgo intermedio se beneficiarán más de la TDC en comparación con la terapia estándar.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- De Gregorio MA, Guirola JA, Kuo WT, et al. Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry. *Int J Cardiol.* 2019;287:106-110.
- Salinas, P. Tromboaspiración con sistema FlowTriever en embolia pulmonar aguda. *Med Clin (Barc).* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.02.022>.
- 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.
- Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, et al. A meta-analysis of outcomes of catheter-directed thrombolysis for high- and intermediate-risk pulmonary embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6:530-540.
- Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2021;14:319-329.
- Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. 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.
- Toma C, Bunte MC, Cho KH, et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2022; 99:1345-1355.
- 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.
- Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. 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.
- Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14: 1364-1373.
- Registro TROMPA | SHCI - Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la SEC (Sociedad Española de Cardiología). Disponible en: <https://www.hemodinamica.com/cientifico/registros-y-trabajos/registros-y-trabajos-actuales/registro-trompa/>. Consultado 20 Feb 2022.