

# IMPACTO DE LA TROMBÓLISIS SISTÉMICA SOBRE VARIABLES HEMODINÁMICAS Y BIOMARCADORES EN PACIENTES INTERNADOS POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR DE RIESGO INTERMEDIO

## IMPACT OF SYSTEMIC THROMBOLYSIS IN HAEMODYNAMIC VARIABLES AND BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH INTERMEDIATE RISK PULMONARY EMBOLISM

C. EMMANUEL SCATULARO<sup>1</sup>, PABLO KLIN<sup>2</sup>, CAROLA ZAMBRANO<sup>3</sup>, ANDRÉS RODRÍGUEZ<sup>4</sup>, JORGE CÁNEVA<sup>5</sup>, FRANCISCO KLEIN<sup>6</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La trombólisis sistémica en los casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) de riesgo intermedio no ha demostrado disminuir la mortalidad, aunque sí la progresión del deterioro hemodinámico, por lo que ha sido tema de debate médico. Existe aún controversia acerca del comportamiento de la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) y biomarcadores en pacientes internados con TEP de riesgo intermedio tras la infusión de trombolíticos.

**Material y métodos.** Se analizaron en forma retrospectiva 30 pacientes internados entre marzo 2010 y mayo 2016 con TEP de riesgo intermedio. Se compararon parámetros demográficos, clínicos e imagenológicos. Se evaluó el cambio de la PSVD medida por ecocardiografía y el péptido natriurético cerebral (BNP) al ingreso y egreso en el grupo trombolítico. Se reportó la evolución durante la internación y a una mediana de seguimiento de 1,9 (rango intercuartílico: 0,7-3) años. **Resultados.** El diagnóstico de TEP se confirmó por angiografía en el 76% de los casos. El 42% presentaba trombosis venosa profunda documentada. El 40% fueron trombolizados (83% con activador tisular del plasminógeno, 17% estreptoquinasa). De los no trombolizados, el 20% había recibido una intervención mayor y el 10% había presentado trauma craneoencefálico reciente. No hubo diferencias en el género ni la edad según el tratamiento recibido. Hubo una tendencia a menor duración de la internación en los trombolizados. Se evidenció una disminución significativa entre la PSVD basal y la posterior a la trombólisis ( $65 \pm 13$  vs.  $43 \pm 11$  mmHg;  $p=0,01$ ) y entre el BNP basal y el posterior a la trombólisis ( $509 \pm 236$  vs.  $149 \pm 99$  pg/ml;  $p=0,005$ ). Se registraron 5 sangrados en pacientes trombolizados, y ninguno en los que no lo fueron. Se registraron 2 óbitos en el grupo trombolíticos, y 3 en el grupo de heparinización.

**Conclusión.** El tratamiento trombolítico en TEP de riesgo intermedio reduce en forma significativa la PSVD y el nivel de BNP, y se asocia con una tendencia no significativa a mayor tasa de sangrados no fatales. No se pudo constatar una reducción de la mortalidad.

**Palabras clave:** embolia pulmonar; terapia trombolítica; presión ventricular; péptido natriurético encefálico; hemorragia; mortalidad.

### ABSTRACT

**Introduction.** Systemic thrombolysis in cases of pulmonary embolism (PE) intermediate risk has not been shown to decrease mortality, although it does decrease the progression of hemodynamic deterioration and thus, it has been the subject of medical debate. There is still controversy about the behavior of systolic right ventricular pressure (RVSP) and biomarkers in hospitalized patients with intermediate risk pulmonary embolism after infusion of thrombolytics.

**Materials and Methods.** Thirty hospitalized patients were analyzed retrospectively between March 2010 and May 2016 TEP intermediate risk. Demographic, clinical and imaging parameters were compared. RVSP change measured by echocardiography and brain natriuretic peptide (BNP) to entry and exit in thrombolytic group was evaluated. Intrahospitalary events and at a median follow-up of 1.9 (IQR: 0.7-3) years were analyzed.

**Results.** The diagnosis of pulmonary embolism was confirmed by angiography in 76% of cases; 42% had documented deep vein thrombosis (DVT); 40% were thrombolized (83% with tissue plasminogen activator, 17% with streptokinase). Of non thrombolized, 20% had received more intervention and 10% had had recent head trauma. There were no differences in gender or age according to the treatment received. There was a trend to shorter length of stay in the thrombolized group. There was a significant reduction in the RVSP between baseline and after thrombolysis ( $65 \pm 13$  vs.  $43 \pm 11$  mmHg;  $p=0.01$ ) as well as in baseline and after thrombolysis BNP levels ( $509 \pm 236$  vs.  $149 \pm 99$  pg/ml;  $p=0.005$ ). There were 5 bleedings registered in thrombolized patients, and none in those who were not. There were 2 deaths registered in the thrombolytic group and 3 in the anticoagulation group.

**Conclusion.** Thrombolytic therapy in intermediate risk TEP significantly reduces the RVSP and the level of BNP, and is associated with a nonsignificant trend toward a higher rate of nonfatal bleeding. A reduction in mortality was not present in this study.

**Keywords:** pulmonary embolism; thrombolytic therapy; ventricular pressure; natriuretic peptide; brain; hemorrhage; mortality.

REVISTA CONAREC 2016;32(137):270-273 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

1. Residente de Cardiología.
2. Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.
3. Coordinadora de Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos.
4. Fellow de primer año de Hemodinamia.
5. Jefe del Servicio de Neumonología.
6. Jefe de Unidad de Terapia Intensiva.

Hospital Universitario Fundación Favaloro. Unidad de Cuidados intensivos Telemétricos. CABA, Argentina.

✉ **Correspondencia:** C. Emmanuel Scatularo | Combate de los Pozos 330. C1080AAD CABA, Rep. Argentina | emmanuelscatularo@hotmail.com

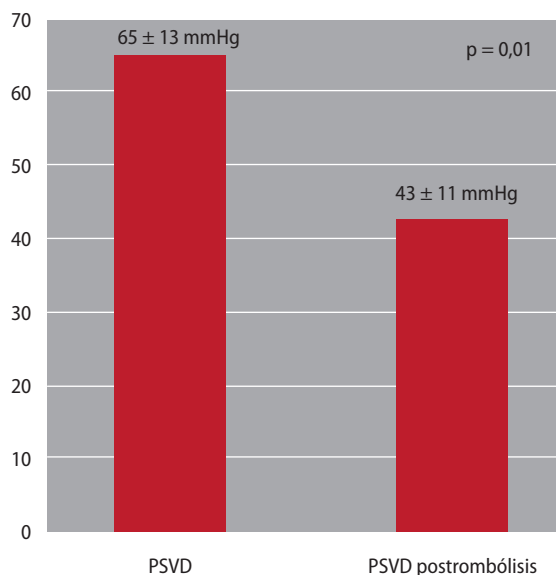
Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 22/10/2016 | Aceptado: 28/10/2016

### INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la forma más severa de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), y se lo debe considerar como una urgencia cardiovascular relativamente frecuente, cuyo diagnóstico precoz y tratamiento inmediato son altamente efectivos. Sin embargo, pese a los nuevos avances en este sentido desarrollados en los últimos 30 años, se estima que aún hoy el 70% de los casos no son diagnosticados<sup>1-4</sup>.

Actualmente, aspectos controvertidos sobre el tromboembolismo pulmonar están siendo debatidos y puestos a revisión en el ám-



**Figura 1.** Comportamiento de la PSVD en pacientes trombolizados. PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho.

bito médico, lo que se demuestra en el creciente interés en la realización de estudios de investigación en los últimos años. A la cabeza de esta discusión se encuentra la indicación y seguridad de la terapia fibrinolítica como método de reperfusión pulmonar. En ese sentido, los trombolíticos (TBL) en el TEP de riesgo intermedio no han demostrado disminuir la mortalidad, aunque sí la progresión hacia deterioro hemodinámico. Es aún tema de controversia el impacto de la trombólisis sistémica sobre la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) y biomarcadores en pacientes internados con TEP de riesgo intermedio.

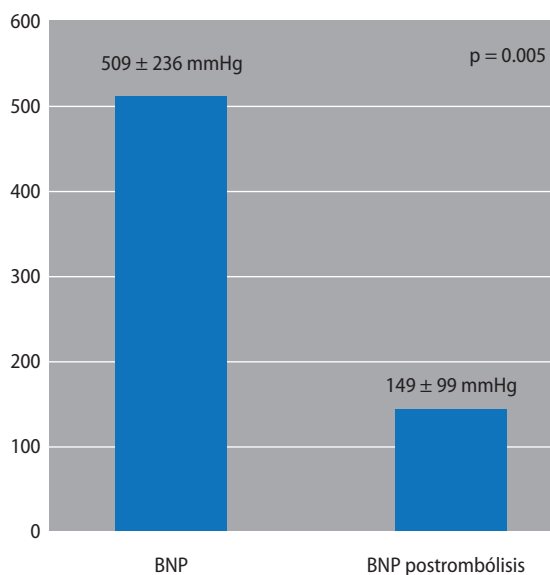
El objetivo del presente trabajo es describir el cambio de la PSVD y los niveles de biomarcadores al ingreso y previo al alta en una población de pacientes internados por TEP de riesgo intermedio tratados con TBL. Asimismo, se comparan las características y evolución entre el grupo trombolizado y el no trombolizado, durante la hospitalización y a largo plazo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### POBLACIÓN ANALIZADA

Se analizaron en forma retrospectiva un total de 30 pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos Telemétricos, Unidad Coronaria y Terapia Intensiva, entre marzo 2010 y mayo 2016, con diagnóstico de TEP de riesgo intermedio. Se incluyeron pacientes que ingresaron por TEP sin descompensación hemodinámica, diagnosticado por algún método de imágenes (angiogramografía con protocolo para TEP o centellografía ventilación/perfusión) y que presentaran algún criterio de afectación del ventrículo derecho (VD): péptido natriurético cerebral (BNP) elevado, troponina elevada, PSVD elevada, deterioro nuevo o agravado de la función sistólica del ventrículo derecho (FSVD) medida por la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE).

Se analizaron parámetros demográficos y clínicos de cada paciente al inicio de su internación. Se midieron variables hemodinámicas (PSVD y FSVD) y estructurales (diámetro del VD, fracción de eyección [FEy])



**Figura 2.** Comportamiento del BNP en pacientes trombolizados. BNP: péptido natriurético cerebral.

por ecocardiografía Doppler color, así como biomarcadores (péptido natriurético cerebral: BNP) al ingreso, luego de la trombólisis y al egreso del paciente. Se informó la evolución durante la internación.

Los operadores que realizaron los ecocardiogramas eran ciegos respecto de los resultados de los marcadores de necrosis, así como los operadores del laboratorio bioquímico lo eran respecto de los hallazgos del ecocardiograma y de las características clínicas de los pacientes.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y las cuantitativas en medias ( $\pm$  DE) o medianas y su rango intercuartílico (RIC), según la distribución de datos haya sido paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Asimismo, se incluyeron en el análisis distintas variables clínicas como género, edad, antecedentes de cáncer, patología pulmonar de base, historia de trombofilia diagnosticada, contraindicaciones de trombólisis, entre otras. Se consideró como significativo un error alfa de 0,05. Se utilizó para los análisis estadísticos el programa IBM SPSS Statistics.

## RESULTADOS

Del total de la población, el diagnóstico de TEP se confirmó por angiotomografía en el 76% de los casos y por centellograma de ventilación/perfusión en 24%. El 42% de la población presentaba trombosis venosa profunda documentada al momento del diagnóstico.

Sobre un total de 30 pacientes, el 40% recibió TBL, siendo en el 83% de los casos (10 pacientes) con activador tisular del plasminógeno (rt-PA) y en el resto estreptoquinasa. De los pacientes que no fueron trombolizados, el 20% había recibido una intervención mayor y el 10% había presentado trauma de cráneo reciente.

No hubo diferencias en la edad según el tratamiento recibido ( $61 \pm 19$  vs.  $65 \pm 14$  años;  $p=NS$ ). Si bien hubo un predominio de hombres en la población (60%), no hubo diferencias en el género en cuanto a la infusión de trombolíticos. En el 83% (24 pacientes), el *Pulmonary Embolism*

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y ecocardiográficas de la población.

Variables	Trombolizados (n=12)	No trombolizados (n=18)	p
Edad promedio años±DE	61±19	65±15	
Edad ≥75 años n (%)	4 (33%)	5 (27%)	
Sexo masculino n (%)	5 (41%)	7 (38%)	
Días de internación días±DE	9±4	14±13	
Hipoxemia <94% AA n (%)	11 (91%)	13 (72%)	
Diagnóstico por angio-TC n (%)	11 (91%)	13 (72%)	
Diagnóstico por centellografía V/Q n (%)	3 (25%)	4 (22%)	
sPESI promedio±DE	1,58±0,9	1,61±1	
Trombo central n (%)	7 (58%)	3 (16,7%)	0,02
TVP documentada n (%)	6 (50%)	6 (33%)	
Trombofilia detectada n (%)	1 (8,3%)	1 (5,6%)	
Cáncer activo n (%)	1 (8,3%)	6 (33%)	
Patología pulmonar de base n (%)	1 (8,3%)	3 (16,7%)	
Dilatación basal del VD n (%)	11 (91%)	13 (72%)	
Disfunción basal del VD n (%)	11 (91%)	11 (61%)	0,05
TAPSE promedio mm±DE	16,5±4	16,9±5	
PSVD basal mmHg±DE	65±13	52±22	
FEy promedio %±DE	60±6	55±10	
BNP basal pg/ml (IC)	364 (149-627)	198 (83-451)	

AA: aire ambiente. TVP: trombosis venosa profunda. VD: ventrículo derecho. PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho. FEy: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: intervalo de confianza.

Severity Index simplificado (PESIs) al ingreso fue  $\geq 1$ , sin diferencias significativas según la indicación de trombolíticos. Se detectó una tendencia no significativa de mayor historia de neoplasia activa en el grupo de los pacientes no trombolizados (8,3% vs. 33%;  $p=NS$ ). Por otro lado, existió una mayor tasa de trombo pulmonar central evidenciado por tomografía en los pacientes trombolizados (83% vs. 8,3%;  $p=0,02$ ), así como una significativamente mayor disfunción del VD basal (91% vs. 61%;  $p<0,05$ ) y una tendencia a mayor PSVD basal (65±13 vs. 52±22 mmHg;  $p=NS$ ) en el grupo trombolizado. La duración de internación fue menor en el grupo trombolizado, aunque la diferencia fue estadísticamente no significativa (9±4 días vs. 14±13;  $p=NS$ ) (Tabla 1).

En los pacientes trombolizados, la PSVD estimada al ingreso fue superior a la PSVD previa al alta (65±13 vs. 43±11 mmHg;  $p=0,01$ ) (Figura 1). El valor de BNP medido previo al alta fue inferior al basal (149±99 vs. 509±236 pg/ml;  $p=0,005$ ) (Figura 2).

Se registraron 5 eventos de sangrado en pacientes que recibieron TBL (una hemorragia gastrointestinal y cuatro hemorragias de partes blandas), mientras que ninguno ocurrió en aquellos con tratamiento anticoagulante.

Un paciente en el grupo trombolizado falleció durante la internación por insuficiencia respiratoria. En el seguimiento a 1,9 años (RIC: 0,7-3) se registraron 2 óbitos en el grupo que recibió TBL, mientras que 3 pacientes fallecieron en el grupo de heparinización. Ninguno de los óbitos se relacionó a eventos de sangrado en la internación o en el seguimiento.

## DISCUSIÓN

El TEP es la forma más grave de la ETEV, y constituye la tercera causa de muerte cardiovascular en nuestro país, después de la enferme-

dad coronaria y el accidente cerebrovascular<sup>1</sup>. Su diagnóstico precoz y tratamiento inmediato son fundamentales dado que, efectuándose una intervención temprana, se disminuye la morbimortalidad de esta población<sup>1-4</sup>. La anticoagulación es el gesto terapéutico inicial, lo que disminuye la mortalidad y la tasa de recurrencia, debiendo iniciarse simplemente con la sospecha clínica e incluso antes de presentar una confirmación imagenológica<sup>1,5-7</sup>.

La terapia de reperfusión de la circulación pulmonar es el aspecto más controvertido en la actualidad. Sin duda, en pacientes con TEP de alto riesgo, la fibrinólisis sistémica es la única opción que ha demostrado claramente disminuir la mortalidad de estos pacientes y cualquier contraindicación para estos fármacos se vuelve relativa<sup>1,8,9</sup>.

Sin embargo, en TEP de riesgo intermedio, la evidencia disponible, desde el estudio de Konstantinides et al. hasta el estudio PEITHO y los nuevos metaanálisis confeccionados, arroja resultados dispares. Lo demostrado es que la trombólisis en estos pacientes no disminuye la mortalidad, aunque sí la tasa de descompensación hemodinámica<sup>10-15</sup>.

De la población reclutada en nuestro registro internada con diagnóstico de TEP de riesgo intermedio, realizado mediante angiotomografía en la mayoría de los casos (76%), un 40% fue trombolizado, ya que el resto tenía contraindicaciones para dicho tratamiento o presentaba una adecuada evolución clínica en las primeras horas del diagnóstico. Dentro de las contraindicaciones, la existencia de una intervención quirúrgica reciente o trauma craneoencefálico reciente fueron las más observadas, por lo que es vital el interrogatorio de estos pacientes. Asimismo, el grupo no trombolizado presentó mayor tasa de neoplasia activa, lo cual alejó la indicación de la reperfusión ante el riesgo de hemorragia severa asociada a la histología hipervascular de la masa tumoral, independientemente del pronóstico de la enfermedad de base. En el grupo de pacientes trombolizados, se detectó mayor disfunción del VD, mayor PSVD y mayor BNP basal, lo cual se contextualiza sobre la base de pacientes con mayor compromiso hemodinámico de las cavidades derechas como consecuencia del impacto tromboembólico. Asimismo, la presencia de trombo central en el árbol vascular pulmonar se constituyó en un parámetro de indicación de reperfusión farmacológica, en base a la mayor probabilidad de evolución a deterioro hemodinámico o hipertensión pulmonar a futuro. Los criterios sugeridos por la Sociedad Argentina de Cardiología para la indicación de trombólisis en TEP de riesgo intermedio, los cuales describen un riesgo mayor de compromiso hemodinámico, son un apoyo al criterio clínico para la decisión final<sup>12</sup>.

En el presente estudio se evidenció una significativa disminución de la PSVD y del BNP luego de la trombólisis en un grupo de 12 pacientes trombolizados, como parámetros de respuesta hemodinámica tras la instauración del tratamiento, aunque sin repercusión en la mortalidad observada durante la internación y en el seguimiento a 1,9 años promedio.

Por otra parte, la evaluación del riesgo hemorrágico es fundamental, dado que la tasa de hemorragias severas con posible compromiso vital no es menor (10 veces más hemorragia intracerebral en los pacientes trombolizados), lo cual puede ir en detrimento del beneficio aportado por el TBL. Es clave la evaluación integral del paciente, en especial el balance entre el riesgo clínico-trombótico (del 2% en los de riesgo intermedio-bajo hasta el 15% en los de riesgo inter-

medio-alto) y el riesgo hemorrágico<sup>13</sup>. Hemos detectado un claro aumento de la tasa de hemorragias en los pacientes sometidos a trombolíticos frente a los sometidos a anticoagulación solamente, aunque no se detectaron hemorragias fatales en el seguimiento.

Sin duda, nuevos estudios de investigación, los avances médicos por desarrollarse y la experiencia médica podrán arrojar luz en el tratamiento de esta patología.

## LIMITACIONES

Nuestros resultados han surgido de un análisis retrospectivo de una base de datos construida con la inclusión consecutiva de pacientes, con adecuada representatividad interna, pero con un escaso número de pacientes y eventos detectados. Destacamos que se utilizaron distintos tratamientos trombolíticos y se requiere evaluación diagnóstica por un único método de imágenes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(1):74-91.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69.
3. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788-830.
4. Sais R, Ferrufino Dulong CV. Tromboembolismo pulmonar. En: Fosco MJ (editor principal), García DE, et al. Libro SAE "Emergencias". (2015, Segunda Edición) CABA: Editorial EdiMed.
5. Stein PD, Matta F, Janjua M, Yaekoub AY, Jawaesh F, Alrifai A. Outcome in stable patients with acute pulmonary embolism who had right ventricular enlargement and/or elevated levels of troponin I. *Am J Cardiol* 2010;106(4):558-63.
6. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425-30.
7. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383-9.
8. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124(24):2716-24.
9. van der Meer RW, Pattinama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann JJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235(3):798-803.
10. Stein PD, Matta F. Treatment of unstable pulmonary embolism in the elderly and those with comorbid conditions. *Am J Med* 2013;126(4):304-10.
11. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143-50.
12. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis ("MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111(2):273-7.
13. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402-11.
14. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage. A meta-analysis. *JAMA* 2014;311(23):2414-21.
15. Xu Q, Huang K, Zhai Z, Yang Y, Wang J, Wang C. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(5):810-21.

## CONCLUSIONES

En el presente trabajo se evidenció que en pacientes internados por TEP de riesgo intermedio, aquellos que fueron trombolizados presentaban mayor tasa de trombos centrales a nivel pulmonar, mayor PSVD basal y un nivel más elevado de BNP con respecto a los que recibieron anticoagulación sola. La historia de trauma craneoencefálico o cirugía recientes, o incluso la historia de neoplasia activa, fueron factores que contraindicaron la aplicación de tal tratamiento. El tratamiento trombolítico en TEP de riesgo intermedio redujo en forma significativa la PSVD y el nivel de BNP en el seguimiento de estos pacientes, no pudiéndose objetivar una reducción de la mortalidad. Su administración se asoció con mayor tasa de hemorragias no fatales. Estos hallazgos constituyen un punto de apoyo para la formulación de hipótesis a confirmar en estudios prospectivos.