



U A I

Universidad Abierta  
Interamericana

**TRABAJO FINAL DE CARRERA**

**TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

**TEMA: “USO DE FIBRINOLÍTICOS EN EL  
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR SUBMASIVO CON  
COMPROMISO DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR CENTRAL.  
EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO”**

**TUTOR: DR. RICARDO L. LEVIN.**

**AUTOR: DR. LEONARDO MOYA LOOR.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**JULIO - 2015**



## **DEDICATORIA**

A mi esposa, y al resto de mi familia a la distancia.



## PRÓLOGO

En el sistema cardiovascular existen condiciones que pueden desarrollarse desde un proceso con una representación clínica menor, hasta situaciones con una florida sintomatología y severa repercusión hemodinámica, una de éstas es el Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

El TEP representa una de las enfermedades cardiovasculares con mayor influencia en la mortalidad y morbilidad de los pacientes, ya sea en el universo ambulatorio como en los hospitalizados. Categóricamente se mantiene una división que considera las características clínicas y sintomatológicas, que pueden clasificar al TEP desde leve, submasivo o severo. El tratamiento de ésta enfermedad se encuentra corroborado en la antítesis de su fisiopatología, que recae en la anticoagulación durante un tiempo determinado, con la finalidad de resolver el proceso trombótico inicial.

La esencia del TEP submasivo, se mantiene equidistante de los grandes modelos clínicos mencionados en las guías de prácticas médicas, ya que la exposición de los signos y síntomas no se corroboran con la reología desencadenante. Suelen ser cuadros que por la clínica que presentarse interpretan como un TEP de bajo riesgo, pero los métodos complementarios de diagnóstico aportan información que lo pueden catalogar como TEP de alto riesgo, es de ahí, que parten múltiples debates y disyuntivas sobre el abordaje terapéutico de esta patología.

En el trabajo a continuación, el autor intenta explorar la fisiopatología, abordar las guías de diagnóstico y tratamiento, y además, exponer la experiencia en nuestro centro de un número de pacientes tratados y evaluar los resultados de los mismos.



## INTRODUCCION

El TEP submasivo es una urgencia cardiovascular relativamente común. La oclusión del lecho arterial pulmonar puede producir una insuficiencia ventricular derecha aguda que es potencialmente reversible pero pone en riesgo la vida del paciente. El diagnóstico de TEP no suele ser fácil y puede pasarse por alto debido a que no tiene una presentación clínica específica, más aún el cuadro submasivo. Sin embargo, el diagnóstico precoz es fundamental, ya que el tratamiento inmediato es altamente efectivo.

Dependiendo de la presentación clínica, el tratamiento inicial se dirige principalmente a restablecer el flujo por las arterias pulmonares ocluidas o prevenir recurrencias precoces potencialmente mortales. Tanto el tratamiento inicial como la anticoagulación a largo plazo que se requiere para la prevención secundaria deben estar justificados en cada paciente de acuerdo con una estrategia diagnóstica adecuadamente validada. El TEP submasivo es una emergencia que pone en peligro la vida del paciente y requiere un diagnóstico y una estrategia terapéutica específicos (mortalidad a corto plazo > 15%) (1).

Durante la década pasada la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) y de la cual se desdoblan el TEP y Trombosis Venosa Profunda (TVP), se ha integrado en el currículum de la formación en medicina cardiovascular. La American Heart Association, el American College of Cardiology y la European Society of Cardiology han considerado el TEP como un ente que requiere directrices especiales y educación profesional (2).



El TEP submasivo es aquel que se presenta con estabilidad hemodinámica pero con evidencia de compromiso cardíaco derecho, ya sea por su clínica, ecocardiografía, tomografía axial computarizada (TAC) o elevación de biomarcadores (BNP y troponina) (3).

El gobierno de EE.UU, ha creado políticas sobre ETV, que consisten en sanciones estrictas en los hospitales que no optimizan la tromboprofilaxis, y aumento en la financiación federal para proyectos de investigación básica y clínica sobre ETV. El SurgeonGeneral Institute de EE.UU ha realizado una llamada de acción para prevenir la ETV y TEP en la que se describe la ETV como la principal causa prevenible de muerte entre los paciente hospitalizados (4).

## **EPIDEMIOLOGIA**

En general, el TEP es una causa importante de mortalidad, morbilidad y hospitalización en Europa. La epidemiología puede ser difícil de determinar, más aún en los cuadros de TEP submasivo, ya que los pacientes pueden permanecer asintomáticos, o su diagnóstico puede ser un hallazgo incidental, incluso en algunos casos la primera presentación de TEP puede ser la muerte súbita.

La ETV es la tercera más frecuente de las enfermedades cardiovasculares, con una incidencia anual global de 100 a 200 por cada 100.000 habitantes.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es un trastorno frecuente con morbilidad y mortalidad significativas. En los EE.UU., el TEP se produce en aproximadamente 600.000 pacientes y puede ser responsable de más de 50.000 muertes al año.



Los registros y estudios de cohortes de acuerdo en que aproximadamente el 10% de todos los pacientes con EP aguda mueren dentro de los tres primeros meses después del diagnóstico, En el Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) la mortalidad global a los 3 meses, fue del 15%, pero sólo el 10% de fallecimientos a lo largo del primer año se atribuyeron al embolismo pulmonar (5).

Según se estimó sobre la base de un estudio epidemiológico modelo, más de 317.000 muertes estaban relacionadas con la ETV en los seis países de la Unión Europea (con una población total de 454´400.000) en 2004. De estos casos, 34% presentó con TEP masivo fatal y 59% fueron muertes resultantes de TEP que permanecían sin diagnosticar durante la vida; sólo el 7% de los pacientes que murieron temprano fueron diagnosticados correctamente con TEP antes de la muerte (6).

Este hecho pone de relieve la necesidad de que la estratificación del riesgo, con el fin de reconocer los determinantes de la muerte o de eventos adversos importantes en la fase temprana del TEP submasivo, e identificar a los pacientes en los que resulta necesario restituir la permeabilidad de la vasculatura pulmonar lo más rápidamente posible (7).

En conclusión, no existe actualmente en Latinoamérica una estadística que focalice la incidencia de TEP submasivo, pero nos podemos aproximar estimando los porcentajes del estudio europeo antes mencionado y evaluándolos para el total de la población argentina. Dando como resultado aproximadamente 5.9% o menos los pacientes que mueren sin diagnóstico y quizás en un rango del 0.7% se encuentre el diagnóstico de TEP submasivo.



## FISIOPATOLOGIA

El TEP y la TVP deben considerarse parte de un mismo proceso fisiopatológico. El 90% de los TEP se originan en el sistema venoso de las extremidades inferiores. Otros orígenes posibles son la vena cava inferior, las cavidades cardíacas derechas, el sistema venoso pélvico profundo, las venas renales y las venas axilares.

Los trombos distales de las extremidades inferiores (pantorrillas) son una causa infrecuente de embolismo clínicamente significativo y casi nunca producen un TEP mortal. Sin embargo, sin tratamiento, un 20-25% de estos trombos progresan hasta el sistema iliofemoral que constituye la fuente de émbolos más frecuente de los pacientes con TEP (8).

Los trombos arteriales y venosos contienen plaquetas y fibrina, pero en distintas proporciones. Los trombos arteriales son ricos en plaquetas, debido al alto nivel de la fuerza de arrastre en las arterias dañadas. Por el contrario los trombos venosos, donde la fuerza de arrastre es menor, contienen relativamente pocas plaquetas y están formados principalmente por fibrina y eritrocitos atrapados, es así que los trombos arteriales son de color blanco porque predominan las plaquetas, mientras que los trombos venosos parecen rojos debido a los eritrocitos atrapados (9).

La hemostasia conserva la integridad vascular equilibrando los procesos fisiológicos que mantienen la fluidez de la sangre en circunstancias normales y previenen el sangrado excesivo luego de una lesión vascular. Al contrario de la formación de trombos arteriales, los trombos venosos no suelen formarse en zonas de alteración vascular evidente, aunque es posible que aparezcan después de un traumatismo quirúrgico de una vena o en relación con los catéteres venosos permanentes.



Generalmente se originan en las valvas de las válvulas de las venas profundas de la pantorrilla o en los senos musculares donde hay estasis. El flujo de sangre lento en estas venas hace que disminuya el aporte de oxígeno a las cúspides de las valvas avasculares. La hipoxemia induce a las células endoteliales que recubren las valvas a expresar moléculas de adhesión, que atrapan a los leucocitos que transportan el factor tisular y micropartículas en su superficie.

Los Leucocitos que transportan el factor tisular y las micropartículas se adhieren a estas células activadas e inician la coagulación. La alteración del flujo sanguíneo exagera la formación local de trombos, porque disminuye la eliminación de los factores de la coagulación activados. Los trombos de las venas de la pantorrilla que se extienden hacia las venas proximales de la pierna, pueden desprenderse y migrar hacia la circulación pulmonar (10).

Los componentes principales del sistema hemostático son el endotelio vascular, las plaquetas y los sistemas de coagulación y fibrinolítico.

### **Endotelio vascular**

Es una monocapa de células endoteliales que recubre la superficie íntima del árbol circulatorio y separa la sangre de los componentes subendoteliales protrombóticos de la pared de los vasos, actúa como un órgano dinámico que regula de forma activa la hemostasia inhibiendo las plaquetas, suprimiendo la coagulación y fomentando la fibrinólisis.

**Inhibición Plaquetaria.-** Las células endoteliales sintetizan prostaciclina y óxido nítrico y los liberan hacia la sangre. Éstas sustancias no sólo actúan como vasodilatadores potentes, sino que inhiben la activación y la agregación plaquetaria, estimulando la adenilato ciclasa y aumentando las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).





**Actividad Anticoagulante.-** Las células endoteliales intactas son un parte esencial de la regulación de la síntesis de trombina a través de varios mecanismos. Las células endoteliales producen proteoglicanos de heparano sulfato, que se unen a la antitrombina circulante y aceleran la velocidad a la que inhibe la trombina y otras enzimas de la coagulación. El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), un inhibidor de la coagulación que se sintetiza de forma natural, se une al heparano sulfato sobre la superficie de las células endoteliales.

Las células endoteliales expresan trombomodulina y el receptor de la proteína C, ésta trombomodulina se une a la trombina y modifica la especificidad, de forma que ya no actúa como procoagulante sino que se convierte en un potente activador de la proteína C. La proteína C actúa como un anticoagulante degradando e inactivando los factores activados V y VIII (factor Va y VIIIa).

**Actividad Fibrinolítica.-** El endotelio vascular fomenta la fibrinólisis, al sintetizar y liberar el activador del plasminógeno de tipo tisular y de tipo urocinasa (t-PA y u-PA), que inician la fibrinólisis convirtiendo el plasminógeno en plasmina. La fibrinólisis se localiza en la superficie de las células endoteliales, porque estas células expresan anexina II, un correceptor del plasminógeno y del t-PA que facilita su interacción. Por lo tanto los vasos sanos resisten activamente la trombosis y ayudan a mantener las plaquetas en un estado latente.

**Adherencia Plaquetaria.-** Las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto y al factor von Willebrand y forman una monocapa que soporta y fomenta la síntesis de trombina y la consecuente formación de fibrina. Cuando el nivel de la fuerza de arrastre es bajo, el colágeno puede capturar y activar las plaquetas por sí mismo (10).



**Activación Plaquetaria.-** La adherencia al colágeno y al factor von Willebrand inicia las vías de señalización que dan a lugar a la activación plaquetaria. Estas vías inducen la síntesis dependiente de ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la liberación y la liberación de tromboxano A<sub>2</sub>. Este último es un vasoconstrictor potente del endotelio y activa localmente el reclutamiento y agrupación de más plaquetas.

**Agregación Plaquetaria.-** La agregación plaquetaria consiste en la unión de las plaquetas entre sí para formar agregados. El complejo de las glicoproteínas IIb/IIIa media estas uniones entre las plaquetas. Puesto que las glicoproteínas IIb/IIIa actúan como el efector final de la agregación plaquetaria, es un objetivo lógico de los antiagregantes plaquetarios.

## Coagulación

La coagulación es el resultado de la síntesis de trombina, que convierte el fibrinógeno soluble en fibrina. La coagulación se produce por la acción de complejos enzimáticos discretos, que están formados por una enzima dependiente de la vitamina K y un cofactor no enzimático, y se unen sobre membranas fosfolipídicas aniónicas de forma dependiente del calcio.

**Vía Extrínseca.-** Estos complejos se forman cuando las células que expresan el factor tisular entran en contacto con la sangre. El factor tisular queda expuesto cuando se rompen las placas ateroscleróticas, porque el centro de las placas es rico en células que expresan el factor tisular. La lesión de denudación de la pared de los vasos también expone el factor tisular expresado de forma adaptativa por los fibroblastos subendoteliales y las células musculares lisas.



El factor tisular es una proteína de membrana integral que actúa como receptor del factor VIIa. Cuando el factor tisular se expone sobre las superficies de las células aniónicas, el factor VIIa se une de forma dependiente del calcio para formar complejos de la vía extrínseca, que es un potente activador de los factores IX y X. Una vez activados los factores IXa y Xa actúan como los componentes enzimáticos de la vía intrínseca y de la protrombinasa respectivamente.

**Vía Intrínseca.-** El factor Xa se une al factor VIIIa sobre las superficies de las células aniónicas para formar el complejo de la vía intrínseca. El factor VIII circula en la sangre en complejos con el Factor de von Willebrand, la trombina separa el factor VIII y lo libera del factor de von Willebrand, convirtiéndolo en su forma activada. Las plaquetas activadas expresan los sitios de unión para el factor VIIIa. Una vez ligado, el factor VIIIa se une al factor Xa de forma dependiente del calcio para formar el complejo de la vía intrínseca, que entonces activa el factor X.

**Protrombinasa.-** El factor Xa se une al factor Va sobre las superficies de la membrana fosfolipídica aniónica para formar el complejo de la protrombinasa. Las plaquetas activadas liberan factor V de sus gránulos  $\alpha$ . La protrombina se une al complejo de la protrombinasa, donde se convierte en trombina por una reacción que libera el fragmento 1.2 de la protrombina, por lo tanto dichas concentraciones plasmáticas proporcionan un marcador de la activación de la protrombina (10).

### **Estados de Hipercoagulabilidad**

En 1856 Rudolf Virchow postuló que una triada de factores predispone a la coagulación intravascular: Traumatismo local de la pared del vaso, hipercoagulabilidad y estasis. Existe la probabilidad que una combinación de trombofilia y factores de riesgo adquiridos precipite a menudo una trombosis franca.



Las dos causas más frecuentes de trombofilia son el factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina. El factor V de Leiden triplica el riesgo de desarrollar una TVP, así como el riesgo de padecer abortos recurrentes, y la utilización de anticonceptivos orales en pacientes con factor V de Leiden aumenta el riesgo de ETV al menos 10 veces (10).

### **Relación entre Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.**

Cuando los trombos venosos se desprenden de sus lugares de formación, fluyen a través del sistema venoso hacia la vena cava, pasan a través de la aurícula derecha y el ventrículo derecho y entran en la circulación pulmonar. Un émbolo muy grande puede alojarse en la bifurcación de la arteria pulmonar, formando un émbolo en silla de montar. Con frecuencia, se ocluye un vaso pulmonar principal como en el caso del TEP submasivo.

### **FACTORES DE RIESGO**

La ETV posee varios factores de riesgo que pueden desencadenar un cuadro de TEP submasivo, como el aumento de la edad, obesidad, tabaquismo, la diabetes mellitus y un perfil lipídico desfavorable.

El embarazo, la anticoncepción hormonal y el tratamiento hormonal postmenopáusico contribuyen al aumento del riesgo, hay factores de riesgo menos conocidos como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), síndrome nefrótico y la contaminación atmosférica (11).

La TVP de extremidades superiores es una entidad cada vez más importante por la colocación de marcapasos y desfibriladores cardiacos internos, así como la utilización de catéteres crónicos permanentes para quimioterapia y nutrición. La recidiva de los fenómenos tromboembólicos se presenta con más frecuencia en el sexo masculino.

Los factores de riesgo primarios y secundarios conocidos están en relación con la clásica tríada que Virchow describió en el siglo XIX (estasis venosa, hipercoagulabilidad sanguínea y lesiones en las paredes vasculares); los más importantes se resumen a continuación (tabla 1) (11).

<b>FACTORES PRIMARIOS</b>	<b>FACTORES SECUNDARIOS</b>
Deficiencia de Antitrombina III	Traumatismos
Síndrome Antifosfolípídico	Reposo en cama > 3 días
Factor V de Leiden	Cirugías
Mutación de la protrombina 20210	ACV
Deficiencia de Proteína C	Edad avanzada
Deficiencia de Proteína S	Insuficiencia Cardíaca
Deficiencia de Factor XII	Neoplasias
Desfibrinogenemia	EPOC
Deficiencia de plasminógeno	Síndrome Nefrótico
Hiperhomocisteinemia	Enf. De Crohn
	Viajes prolongados
	Embarazo, puerperio, anticoncepción

Tabla 1. Factores de Riesgo Primarios y Secundarios de TEP.



## DIAGNOSTICO

Los pacientes con TEP submasivo pueden ser identificados por la presencia de disfunción del ventrículo derecho (VD) detectada en el examen físico, electrocardiograma, los biomarcadores cardíacos, ecocardiografía y tomografía computarizada torácica.

Hallazgos en el examen físico como taquicardia, presión venosa yugular elevada, sonido acentuado de cierre de la válvula pulmonar (P2) y hepatomegalia sugieren disfunción del VD. El ECG puede proporcionar un indicador rápido y barato y agrega valor pronóstico incremental para la ecocardiografía hallazgos de disfunción del VD en pacientes con TEP submasivo.

**Electrocardiograma.-** El Bloqueo completo de rama derecha, inversión de la onda T en las derivaciones V1 a V4, y la combinación de una onda S en la derivación I, onda Q en la derivación III, y la inversión de la onda T en la derivación III (S1Q3T3).

**Biomarcadores.-** Las elevaciones en los biomarcadores cardíacos, incluyendo la troponina (Tn), péptido natriurético de tipo cerebral (BNP), y la proteína de unión a ácidos grasos de tipo corazón, están asociados con la disfunción del VD y puede identificar de forma no invasiva pacientes con TEP submasivo.

Los pacientes normotensos con TEP agudo, elevaciones en los niveles de troponinas cardíacas y el péptido natriurético de tipo cerebral demuestran un aumento de la mortalidad. Los pacientes con TEP aguda y los niveles de proteína grasos de tipo corazón ácido vinculantes normales a corto plazo tienen un excelente pronóstico, mientras que aquellos con mayores niveles (ng =6 / ml) tienen una mayor tasa de eventos adversos, incluyendo el colapso hemodinámico, insuficiencia respiratoria, paro cardíaco y muerte.



**Ecocardiografía.**-La ecocardiografía es el mejor estudio de imagen para detectar la disfunción del VD en el contexto de TEP submasivo. Hallazgos ecocardiográficos característicos en pacientes con TEP submasivo incluyen hipocinesia y dilatación del VD, aplanamiento del tabique interventricular y movimiento paradójico hacia el ventrículo izquierdo, perfil del flujo Doppler transmitral anormal, insuficiencia tricúspide, hipertensión pulmonar, identificación de una velocidad pico del flujo de regurgitación  $> 2,6$  m / s de la válvula tricúspide, y la pérdida de colapso inspiratorio de la vena cava inferior (VCI).

La disfunción regional del VD con hipocinesia severa de la pared libre y contractilidad conservada apical (signo McConnell) es un hallazgo específico en TEP aguda. Un diámetro de fin de diástole con relación VD/VI de 0,9 o mayor, evaluada a la vista de eje largo paraesternal izquierda o la vista subcostal, es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria.

**Tomografía.**-En el TEP submasivo, también se puede diagnosticar el crecimiento del VD en la tomografía computarizada de tórax (TAC), que se define por una relación VD/VI  $> 0,9$  cm de diámetro, y puede ser un predictor de mayor mortalidad a los 30 días. La detección de crecimiento de VD mediante la TAC, es especialmente conveniente para el diagnóstico de TEP submasivo, ya que utiliza los datos adquiridos durante la exploración de diagnóstico inicial (12).

**Estudios híbridos.**-Existen estudios híbridos que involucran múltiples variables pronósticas, demuestran que las combinaciones de disfunción del VD, péptidos natriuréticos elevadas, o elevación de troponina son marcadores de pronóstico adverso. Aunque las técnicas descritas anteriormente tienen utilidad para predecir el pronóstico en la TEP aguda, se requiere que el juicio clínico para determinar cuál de ellas es adecuada para un paciente individual.



Proponemos la siguiente definición para el TEP submasivo: TEP agudo sin hipotensión sistémica (presión arterial sistólica  $\geq 90$  mm Hg), pero ya sea ésta con disfunción del VD o necrosis miocárdica.

Disfunción de VD significa la presencia de al menos 1 de las siguientes características:

- ∴ Dilatación de VD (apical de 4 cámaras, diámetro de VD dividido entre diámetro de VI  $> 0,9$ ) o disfunción sistólica de VD en ecocardiografía.
- ∴ Dilatación de VD (4 cámaras, diámetro de VD dividido por diámetro de VI  $> 0,9$ ) en la TAC.
- ∴ Elevación de BNP ( $> 90$  pg / ml).
- ∴ Elevación de N-terminal pro-BNP ( $> 500$  pg / ml).
- ∴ Cambios electrocardiográficos (nuevo bloqueo de rama derecha completa o incompleta, Suprao infra ST anteroseptal, o inversión de la onda T anteroseptal).

Necrosis miocárdica se define como cualquiera de las siguientes características:

- ∴ Elevación de Troponina I ( $> 0,4$  ng/ml).
- ∴ Elevación de troponina T ( $> 0,1$  ng/mL) (12).



## CONCEPTUALIZACIÓN y CLASIFICACIÓN

Al hablar de TEP submasivo, estamos haciendo énfasis en una estratificación de TEP cuyo alcance clínico no se relaciona con el diagnóstico por imágenes.

Hizo falta ahondar en las guías de prácticas clínicas internacionales, para poder entender y simplificar la teoría y conceptualizar un argumento conciso que nos permitió estratificar los casos clínicos y examinar las conductas tanto diagnósticas como terapéuticas.

El TEP puede estratificarse en varios niveles de riesgo de muerte precoz (entendida como mortalidad intrahospitalaria o mortalidad a los 30 días) en función de la presencia de marcadores de riesgo. Por razones prácticas la Sociedad Europea de Cardiología clasifica en 3 grupos (tabla 2) (1).

Principales marcadores para la estratificación del riesgo pulmonar agudo	
Marcadores clínicos	Shock Hipotensión <sup>a</sup>
Marcadores de disfunción ventricular derecha	Dilatación del ventrículo derecho, hipocinesia o sobrecarga de presión en la ecografía Dilatación del ventrículo derecho en la TC en espiral Elevación del BNP o el NT-proBNP
Marcadores de daño miocárdico	Elevación de la presión cardíaca derecha en la cateterización del hemicardio derecho Troponinas cardíacas T o I positivas <sup>b</sup>

BNP: péptido natriurético cerebral o de tipo B; NT-proBNP: prohormona N-terminal del BNP; TC: tomografía computarizada.  
<sup>a</sup>Definida como una presión arterial sistólica < 90 mmHg o una disminución de presión  $\geq$  40 mmHg durante más de 15 min y no causada por una arritmia de comienzo reciente, hipovolemia o sepsis.  
<sup>b</sup>La proteína ligando de ácidos grasos cardíaca (H-FABP) es un posible marcador de esta clase, pero aún está pendiente de validación.

Tabla 2. Marcadores clínicos y de laboratorio especificados por la Sociedad Europea de Cardiología 2008.

A partir de esa distribución que se revisó en las guías del 2008 con la última actualización del 2014, dispone a los cuadros de TEP submasivo como un cuadro de No Alto pero de Intermedio riesgo, al cual se le atribuye del 3 al 15% de mortalidad a los 30 días (tabla 3) (13).

Classification of patients with acute PE based on early mortality risk					
Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI $\geq 1$ <sup>a</sup>	Signs of RV dysfunction on an imaging test <sup>b</sup>	Cardiac laboratory biomarkers <sup>c</sup>
High		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+) <sup>d</sup>
Intermediate	Intermediate-high	-	+	Both positive	
	Intermediate-low	-	+	Either one (or none) positive <sup>e</sup>	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative <sup>e</sup>	

Tabla 3. Clasificación de pacientes con TEP agudo según la mortalidad precoz, Sociedad Europea de Cardiología 2014.

La American Heart Association (AHA) en las guías de prácticas clínicas sobre el manejo de Tromboembolismo Pulmonar Masivo y Submasivo, publicado en la web de la revista Circulation en Marzo del 2011, además de ser la única guía en usar el término submasivo, estipula una clasificación bastante clara de este cuadro clínico (14).

Se toma en cuenta la estratificación clínica, y adhiere el dato de la presión arterial sistólica > 90 mmHg sin requerimientos de inotrópicos por más de 15 minutos continuos, y además evaluada por los scores de GINEBRA o PESI, siendo éste último un instrumento concebido para la evaluación rápida en los servicios de urgencias, con el fin de detectar los cuadros que inicialmente podrían tener un bajo riesgo (15).

Otros parámetros como los datos electrocardiográficos de taquicardia sinusal, S1Q3T3, Bloqueo completo de Rama derecha o negativización de ondas T en derivaciones precordiales derechas son tomados en cuenta en éstas guías.



Además evalúa los datos Ecocardiográficos sobre disfunción ventricular derecha, evaluando su detección con la mortalidad a corto plazo.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC), es otro de los parámetros que se evalúan en éstas guías, donde se interpreta la dilatación ventricular derecha con un índice  $> 0.9$  luego de dividir el diámetro del ventrículo derecho sobre el izquierdo.

La Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) en el Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda, publicado en la web en 2014, realiza una clasificación bastante clara y puntual sobre los cuadros de TEP de riesgo intermedio también llamados submasivos, puntualizando lo siguiente (16):

- ∴ Presión Arterial Sistólica  $> 90$  mmHg.
- ∴ Dilatación Aguda del Ventrículo derecho.
- ∴ Presencia de variables de riesgo: Troponina, BNP o pro-BNP elevados, disnea en CF III o IV, PAFI  $< 300$ , ácido láctico  $> 2$  mOsm, Saturación de oxígeno de catéter venoso central  $< 70\%$ , presencia de trombo central en arteria pulmonar.
- ∴ Signos Electrocardiográficos: T negativas en derivaciones derechas, Bloqueo completo de Rama derecha, patrón S1Q3T3 (16).

En nuestro caso para estratificar los casos de TEP submasivos, tomamos los criterios del consenso de la SAC para TEP de riesgo intermedio, ya que para nuestro medio, cuenta con los requisitos y disponibilidades tecnológicas para un diagnóstico preciso.



## TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento inicial de TEP submasivo, las guías de prácticas clínicas, tanto nacionales como internacionales, están de acuerdo en que la anticoagulación ya sea a base de Heparina no fraccionada o Heparinas de Bajo peso molecular tienen una indicación primordial debido al contexto de su fisiopatología.

La disyuntiva en cuanto al tratamiento a base de drogas fibrinolíticas en los cuadros de TEP submasivo, parte de la interpretación clínica y de estudios complementarios que fundamentan las variables de riesgo, que conllevarían a un cuadro de shock cardiogénico. Para entender sobre los antecedentes en la investigación de la terapia con fibrinolíticos, hay que ahondar en la evidencia clínica y en las guías y consensos de tratamiento.

En 1998 un grupo Francés comparó 2 regímenes de tratamiento de 2 horas a base de Estreptoquinasa o Alteplasa en cuadros de TEP masivo en 64 pacientes, considerando como punto final primario las mejorías en las variables hemodinámicas y como punto final secundario la seguridad y los resultados a 1 año de seguimiento.

Los autores concluyeron que la mejoría de las variables angiográficas fueron significativas y que el régimen de estreptoquinasa podía ser usada en cuadros de TEP masivo (17).



En 1999, ya se estaba analizando el resultado comparativo de dosis en bolos de Reteplase vs Alteplasa en 36 pacientes que presentaron cuadros de TEP agudo sin hipotensión arterial.

Los autores concluyen tras el uso de agentes fibrinolíticos existe una mejoría considerable en los valores hemodinámicos, tomando como variable las presiones invasivas de la arteria pulmonar, así como también concluyen que no existió diferencia significativa entre una droga u otra (18).

En el año 2002, la publicación de un meta-análisis sobre el tratamiento fibrinolítico en la embolia pulmonar, tomó en cuenta 9 ensayos clínicos abarcando 461 pacientes, de los cuales 3 fueron ensayos donde la droga usada era la estreptoquinasa (STK) y se randomizó a recibir terapia fibrinolítica vs heparina sola. Un total de 32 pacientes recibieron STK y 21 recibieron heparina, el resultado final no se presentó a favor de la STK en 2 de 3 estudios, siendo el último un ensayo pequeño con 8 pacientes donde a 4 de 4 se administró STK en pacientes con TEP e hipotensión arterial (2).

En el año 2006 una revisión sistemática de Cochrane mencionó que la terapia fibrinolítica no debe usarse indiscriminadamente para todos los pacientes con embolia pulmonar, porque no reduce la mortalidad o la recurrencia en comparación con la heparina sola, pero no hay tendencia a un mayor riesgo de sangrado.

La mayoría de los estudios aleatorios utilizó un régimen con 100 mg de activador tisular del plasminógeno recombinante (r-tPA; alteplasa) durante 2 horas(19).



En el año 2010 se publica el estudio TIPOS (Tenecteplasa Italian Embolia Pulmonary Study), multicéntrico en 15 centros italianos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en fase II, evaluó el uso de Tenecteplasa administrada en bolo de 30 y 50 mg en 51 pacientes con diagnóstico de TEP agudo sin inestabilidad hemodinámica, pero que demostraban por ecocardiografía disfunción ventricular derecha. Una muestra de 23 pacientes recibieron el agente fibrinolítico y 28 recibieron placebo.

Los Autores concluyeron que en los pacientes con TEP hemodinámicamente estables, el tratamiento con un solo bolo de Tenecteplasa en las mismas dosis utilizadas para el infarto agudo de miocardio, es factible, y se asocia a una disminución en la disfunción ventricular derecha, con mejoría de los parámetros clínicos y sin la presencia de sangrado excesivo (20).

En el 2013 se publica el estudio MOPETT (Moderate Pulmonary Embolism Thrombolysis Therapy), ensayo unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, que evaluó 121 pacientes con diagnóstico de TEP de riesgo moderado o submasivo, que definió la gran mayoría de casos según la reología en detección por Tomografía Axial Computada (TAC). Se administró anticoagulación con heparina en todos los casos y se aleatorizó a recibir una "dosis segura" de tPA que consistió en el 50% de la dosis habitual, es decir en pacientes mayores de 50 kg, se administró 50 mg, infundidos 10 mg en bolo y el resto en 2 horas (21).

Los resultados fueron a favor del grupo con infusión de fibrinolíticos, ya que disminuyeron los valores de presión de la arteria pulmonar y presión sistólica del VD, en comparación con el grupo control.



Los autores concluyeron que la infusión de una “dosis segura” de tPA, es segura y eficaz en el tratamiento de TEP moderado o submasivo, con una reducción de la presión de la arteria pulmonar que se mantuvo a 28 meses (21).

A mediados del 2014 se publicó un meta-análisis sobre el Uso de Trombolisis en Embolia Pulmonar, tomando en cuenta la mortalidad por todas las causas, sangrado mayor y hemorragia intracraneal. Fue un estudio que evaluó 16 ensayos clínicos randomizados con un total de 2115 pacientes, de los cuales 8 ensayos con 1775 pacientes fueron diagnósticos de TEP de riesgo intermedio o submasivos.

Los autores concluyeron globalmente que la terapia con fibrinolíticos se asoció a una menor mortalidad por todas las causas y menor riesgo de embolia pulmonar recurrente pero a expensas de presencia no significativa de sangrado mayor. En el subgrupo de TEP submasivo, se encontró disminución de la mortalidad por todas las causas a expensas de sangrado mayor significativo (22).

A finales del 2014 se publica el estudio PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis) ensayo multicéntrico en 76 centros de 13 países, doble ciego, controlado con placebo, que randomizó 1005 pacientes con diagnóstico de TEP submasivo a recibir anticoagulación con Heparinas no fraccionadas más Tenecteplasa para 506 y controlar contra 499 con anticoagulación sola (23).

Los criterios de inclusión fueron que tenga 18 años o más, que los síntomas presenten 15 días o menos al día de la randomización, y que el diagnóstico de TEP agudo se haya confirmado con TAC o angiografía pulmonar positiva, además debía tener signos de disfunción ventricular derecha por ecocardiografía, TAC o presencia de Troponinas I o T (23).



Los autores concluyeron que en los pacientes con TEP submasivo la terapia fibrinolítica con alteplasa previno la descompensación hemodinámica, y ocasionó una reducción del punto final primario de muerte cardiovascular por todas las causas en los primeros 7 días, pero todo esto a expensas de un aumento en las tasas de sangrado mayor y hemorragias cerebrales en la rama de terapia con fibrinolíticos (23).

### **¿QUE DICEN LAS GUIAS Y CONSENSOS?**

El consenso de la Federación Argentina de Cardiología en 2006 sobre tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, se torna puntual sobre el tema de los fibrinolíticos en cuadros de TEP submasivo. Menciona que la terapia fibrinolítica, mediante la disolución activa del trombo-émbolo, ofrece ventajas potenciales sobre la anticoagulación. Al producir lisis más rápida del coágulo, la fibrinólisis puede resultar en una más rápida reperfusión pulmonar y recuperación de las variables hemodinámicas.

Menciona una triada pronóstica del TEP que incluye: 1. La evaluación clínica del paciente, 2. Los Biomarcadores cardíacos y 3. La dilatación o hipoquinesia del VD, detectada por ecocardiografía o TAC. La conclusión de este consenso es que la terapia fibrinolítica tiene sentido solamente en los pacientes con TEP masivo por su alta mortalidad y cuestiona el uso en los cuadros de TEP submasivo, ya que en aquel entonces no se contaba con la evidencia clínica presente al momento.





Las guías de la AHA del 2011 mencionan que la mortalidad a corto plazo en los casos de TEP submasivo que solo reciben tratamiento anticoagulante con Heparina, se calcula < del 3.0 % aproximadamente. Los pacientes con TEP de bajo riesgo, tienen un riesgo-beneficio desfavorable en relación con la terapia fibrinolítica, a diferencia de los cuadros de alto riesgo donde la terapia fibrinolítica puede ser beneficiosa, pero en lo que respecta al TEP submasivo cruza la zona de equilibrio lo que requiere el uso del juicio clínico.

Los dos criterios clínicos en que basa la decisión son: 1. Evidencia de insuficiencia Respiratoria o circulatoria, definidos como la medición de oximetría de pulso < a 95 % con el paciente respirando aire ambiente o cualquier episodio de hipotensión arterial y 2. Evidencia de disfunción de grado moderado/severo del VD, tomando como referencia datos ecocardiográficos como hipoquinesia de las paredes del VD o el signo de McConnell. Esta guía aconseja el uso de Alteplasa, en dosis de 100 mg en infusión de 2 horas, administrado por una vía venosa periférica.

El uso de terapia fibrinolítica puede ser considerada en pacientes con TEP agudo Submasivo, que se consideren criterios clínicos de inestabilidad hemodinámica, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, disfunción severa del VD o importante necrosis miocárdica, y que contemple bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas. Indicación clase IIb, Nivel de evidencia C (14).

En el año 2008, la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) implementa el Consenso de Enfermedad Tromboembólica, que fue revisado y actualizado en el año 2014, en el cual desarrolla y explica puntualmente sobre el abordaje de cuadros de TEP de riesgo intermedio o submasivos, además sintetiza gráficamente la transición entre el cuadro de riesgo intermedio al shock oculto y por último al alto riesgo (Gráfico 1) (16).

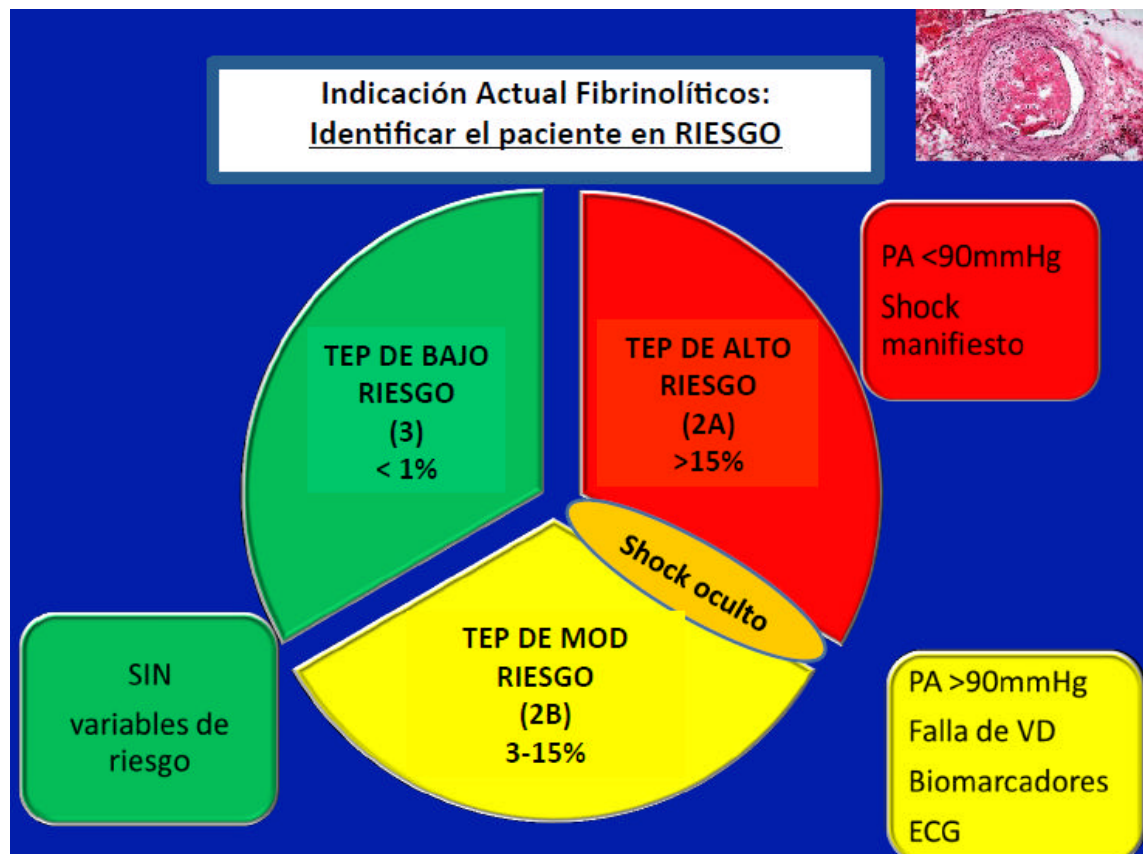


Gráfico 1. Indicación actual de los fibrinolíticos, Consenso de Enfermedad Tromboembólica, SAC, 2014.

Menciona puntualmente que el tratamiento fibrinolítico no está indicado de rutina en los casos de TEP de riesgo intermedio, y que el mayor beneficio se obtendría en aquellos pacientes menores de 75 años con disfunción severa del VD mas algún factor de riesgo mayor como:

- ∴ Dificultad respiratoria significativa.
- ∴ Elevación de los valores de Troponinas Cardiacas.
- ∴ Inestabilidad Hemodinámica incipiente o signos clínicos o subclínicos de shock.



Es así que concluyen lo siguiente: Los Fibrinolíticos deberían considerarse en los cuadros de TEP de moderado riesgo o submasivo en pacientes que presenten dilatación del VD + 2 variables de riesgo como Troponinas cardíacas o BNP elevados, score de PESI > 86, disnea clase funcional IV, PAFI < 300, trombos proximales, taquicardia persistente o electrocardiograma de riesgo. Esto considerando solo pacientes que posean de bajo a intermedio riesgo de sangrado mayor, calculado por score de Riete, o edad menor de 75 años, indicación clase IIb. (16)

Lo más conveniente de la revisión de las guías de la SAC, son el uso de drogas presentes en nuestro medio y dispone lo siguiente:

∴ tPA 100 mg por vía venosa periférica, infundida en 2 horas.

∴ Estreptoquinasa 1.500.000 U.I, por vía venosa periférica, infundida en 2 horas.

En el año 2008, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publica las Guías de prácticas clínicas sobre el diagnóstico y manejo del Tromboembolismo Pulmonar Agudo, dichos parámetros marcan una indicación negativa en el uso de fibrinolíticos en los casos de TEP de bajo riesgo, pero dudosa indicación en TEP de riesgo intermedio, calificando con una indicación clase IIb.

Estas guías fueron revisadas y actualizadas a finales del 2014, donde evaluaron los ensayos clínicos actuales y llegan a una conclusión semántica bastante similar al consenso de la SAC del 2014, pero con la única diferencia que en cuanto a la clase de recomendación sube un escalón por la relevancia que le dan a la publicación del estudio PEITHO y se define de la siguiente manera:

La Terapia con Fibrinolíticos debe ser considerada en los pacientes con TEP de riesgo intermedio, que presenten signos clínicos de descompensación hemodinámica, Indicación clase IIa, Nivel de evidencia B.

## EN RESUMIDAS CUENTAS

Claramente la evidencia clínica en los últimos años ha evolucionado de tal manera que ahora nos encontramos con ensayos clínicos que además de abarcar números significativos en cuanto a la muestra, intentan abordar y no dejar a la duda las inquietudes clínico-terapéuticas que durante años se han presentado.

Como resultado de una concienzuda evaluación, las guías de prácticas clínicas de Argentina y EEUU, concuerdan en una indicación clase IIb en cuanto al uso de fibrinolíticos en cuadros de TEP submasivo, aun sopesando las variables clínicas de riesgo, pero la diferencia entre el nivel de evidencia entre las guías AHA y de la SAC, es el resultado de ensayos clínicos publicados luego del año 2011.

Marcando algo de diferencia, las guías de prácticas clínicas de la ESC, subieron un peldaño en lo que refiere a la indicación de la terapia con drogas fibrinolíticas en cuadros de TEP submasivo y su nivel de evidencia deja en claro que el estudio PEITHO fue de gran influencia en aquella decisión.



## **OBJETIVOS GENERALES**

Observar los efectos clínicos que producen el uso de drogas Fibrinolíticas (Estreptoquinasa) en pacientes que cursaron con un cuadro de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- ∴ Analizar los grupos de edad y sexo de los pacientes a quienes se les administró Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo.
- ∴ Analizar la relación entre el uso de Estreptoquinasa y el requerimiento de días de hospitalización.
- ∴ Determinar la presencia de sangrado mayor o sangrado menor, dentro de los días hospitalización, en los pacientes a quienes se les administró Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo.
- ∴ Analizar la evolución en tomografía computarizada en los pacientes a quienes se les administró Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo.
- ∴ Analizar la evolución ecográfica de doppler vascular periférico en los pacientes a quienes se les administró Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo.



## **MATERIAL Y METODOS**

Estudio Transversal – Observacional y Descriptivo.

### **POBLACION Y MUESTRA**

- ∴ Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de TEP agudo sin hipotensión arterial o shock cardiogénico, sumando el diagnóstico por imágenes, que determinaba compromiso de la circulación arterial pulmonar central.
  
- ∴ Se excluyeron aquellos pacientes que desarrollaron TEP masivo con descompensación hemodinámica severa por hipotensión o shock cardiogénico.



## VARIABLES EN ESTUDIO

**Tromboembolismo Pulmonar Agudo (TEP).**- El TEP es una de las causas más frecuente de muerte en los pacientes internados, e incluye un solo proceso patológico con dos componentes esenciales, constituyendo ambas la enfermedad tromboembólica (11).

**Tromboembolismo Pulmonar (TEP) Submasivo.**- También denominado TEP de riesgo intermedio, son los pacientes que presentan diagnóstico de TEP y criterios clínicos como: Presión arterial sistólica igual o  $> 90\text{mmHg}$ , dilatación aguda del ventrículo derecho (relación VD/VI  $> 0.9$ ) por ecocardiografía o TAC, variables de riesgo como valores positivos de troponina, BNP o pro-BNP, PAFI  $< 300$ , Saturación de Oxígeno de catéter venoso central  $< 70\%$ , Trombo central en arteria pulmonar (16).

**Tromboembolismo Pulmonar (TEP) Masivo.**- También denominado TEP de alto riesgo, son los pacientes que presentan diagnóstico de TEP y criterios clínicos como: Hipotensión Arterial Sistólica Igual o  $< 90\text{mmHg}$ , o una caída de al menos  $40\text{mmHg}$  en Hipertensos conocidos, por 15 - 30 minutos, Shock Cardiogénico, Paro Cardíaco con necesidad de Resucitación (16).

**Agentes Fibrinolíticos.**- Todos los fármacos fibrinolíticos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), son enzimas que convierten la circulación nativa de plasminógeno en plasmina. La plasmina es una proteasa de serina que escinde a la fibrina en varios sitios, liberando productos liberados de la fibrina incluyendo el dímero D (14).





**Disfunción de Ventriculo Derecho (VD).**- Se cataloga de ésta manera a las diferentes situaciones que afecten la integridad y funcionabilidad de la cavidad ventricular derecha. La ecocardiografía trans-torácica es uno de los métodos de elección disfunción del VD en el contexto de TEP submasivo. Hallazgos como hipocinesia y dilatación del VD, aplanamiento del tabique interventricular y movimiento paradójico hacia el ventriculo izquierdo, perfil del flujo Doppler transmitral anormal, insuficiencia tricúspide, hipertensión pulmonar, identificación de una velocidad pico del flujo de regurgitación  $> 2,6$  m / s de la válvula tricúspide, y la pérdida de colapso inspiratorio de la vena cava inferior (VCI) (11).

La disfunción regional del VD con hipocinesia severa de la pared libre y contractilidad conservada apical (signo McConnell) es un hallazgo específico en TEP aguda. Un diámetro de fin de diástole con relación VD/VI de 0,9 o mayor, evaluada a la vista de eje largo paraesternal izquierda o la vista subcostal, es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria.

**Sangrado Mayor.**- Por criterios de TIMI son la hemorragia intracraneal o sangrado clínicamente evidente, o bien con la demostración de estudios de laboratorio que revelen una caída de la hemoglobina  $>$  de 5 mg/dl (24).

**Sangrado Menor.**- Sangrado no intracraneal clínicamente evidente, o demostrado por estudios de laboratorio que revelen una caída de la hemoglobina entre 3 – 5 mg/dl (24).



## **METODOS**

- ∴ Revisión de Historias Clínicas de los pacientes que cursaron con diagnóstico de TEP submasivo que se presentaron en las salas de Unidad de Terapia Intensiva (UTI) o Unidad Coronaria (UCO) del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana (UAI) entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

### **Almacenamiento y Procesamiento Estadístico**

- ∴ Se elaboró una base de datos con el programa Excel 2010, se analizaron los datos descriptivos, tablas de contingencias y se resumió el resultado en tablas y gráficos.

## RESULTADOS

1.- Grupos de edad y sexo de los pacientes a quienes se les administró Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

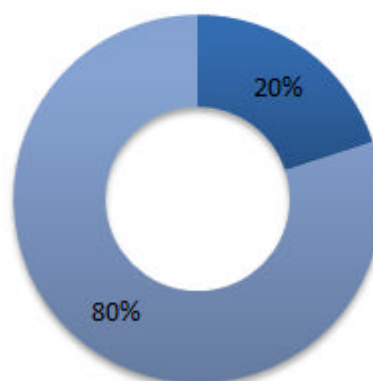
**Tabla 4.**

		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Edad	Menor de 70 años	10,0%	40,0%	50,0%
	Mayor de 70 años	10,0%	40,0%	50,0%
Total		20,0%	80,0%	100,0%

**Gráfico 2.**

### Sexo de los pacientes

■ Femenino ■ Masculino



El número total fue de 10 pacientes, en los cuales el sexo masculino predominó en toda la casuística.

2.- Observación de la necesidad de días de internación en los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

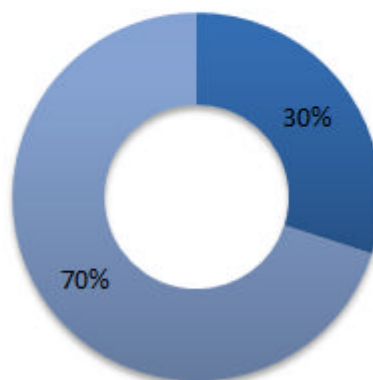
**Tabla 5.**

HOSPITALIZACION					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 8 días	3	30,0	30,0	30,0
	> 8 días	7	70,0	70,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

**Gráfico 3.**

### Tiempo de hospitalización

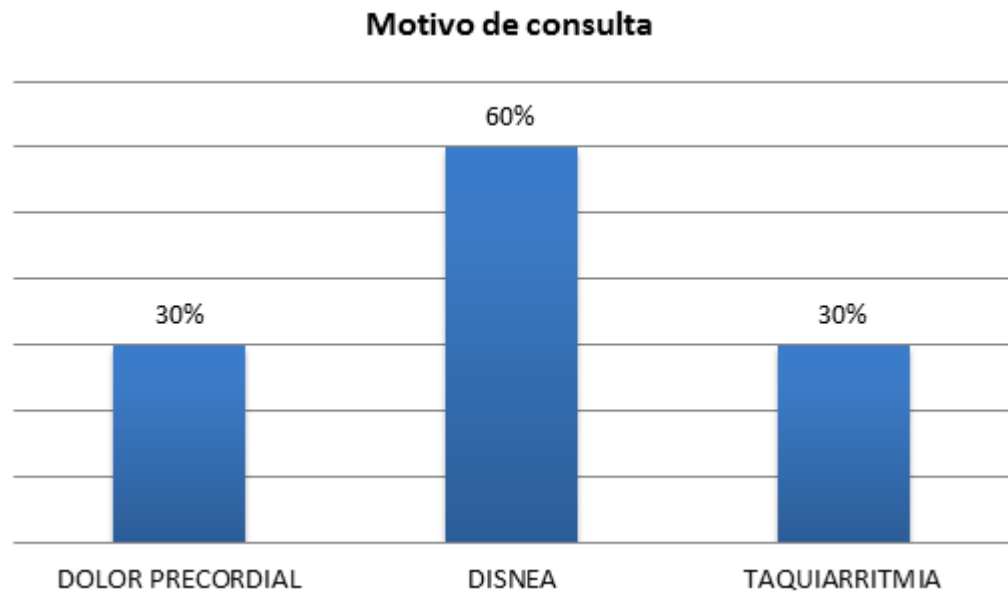
■ < 8 días ■ > 8 días



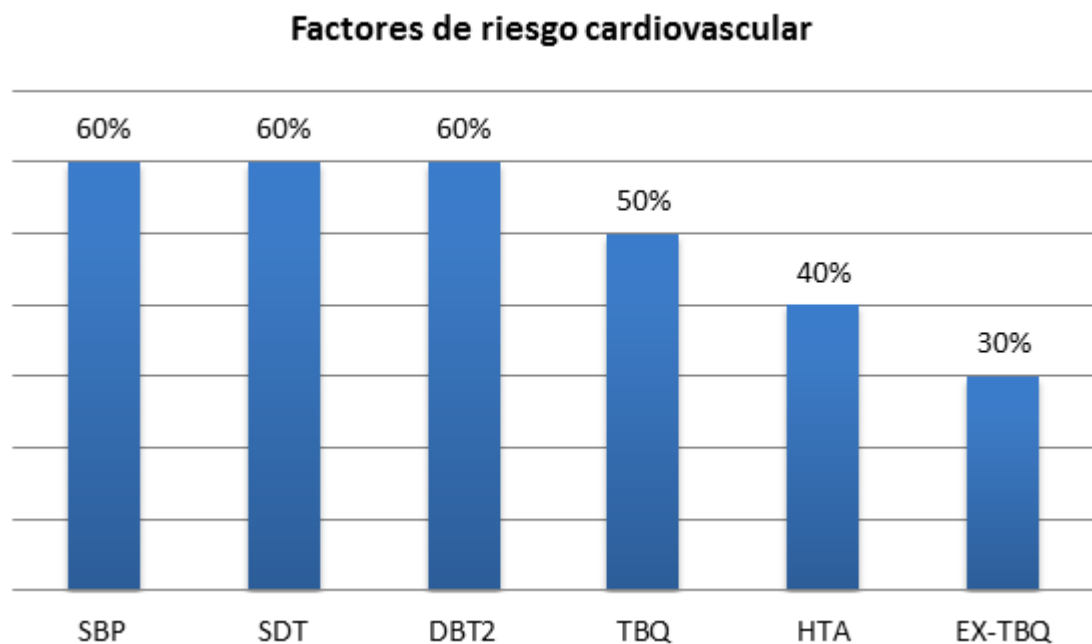
Se evaluó el requerimiento de hospitalización prolongada, tomando en cuenta el corte de 8 días.

3.- Evaluación de la sintomatología predominante al ingreso hospitalario en los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en los cuadro de TEP submasivo y compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Gráfico 4.**



**Gráfico 5.**



4.- Valoración del Score de Wells para TVP en los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Tabla 6.**

<b>Score de Wells TVP</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ALTO	5	50,0	50,0	50,0
	MODERADO	5	50,0	50,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

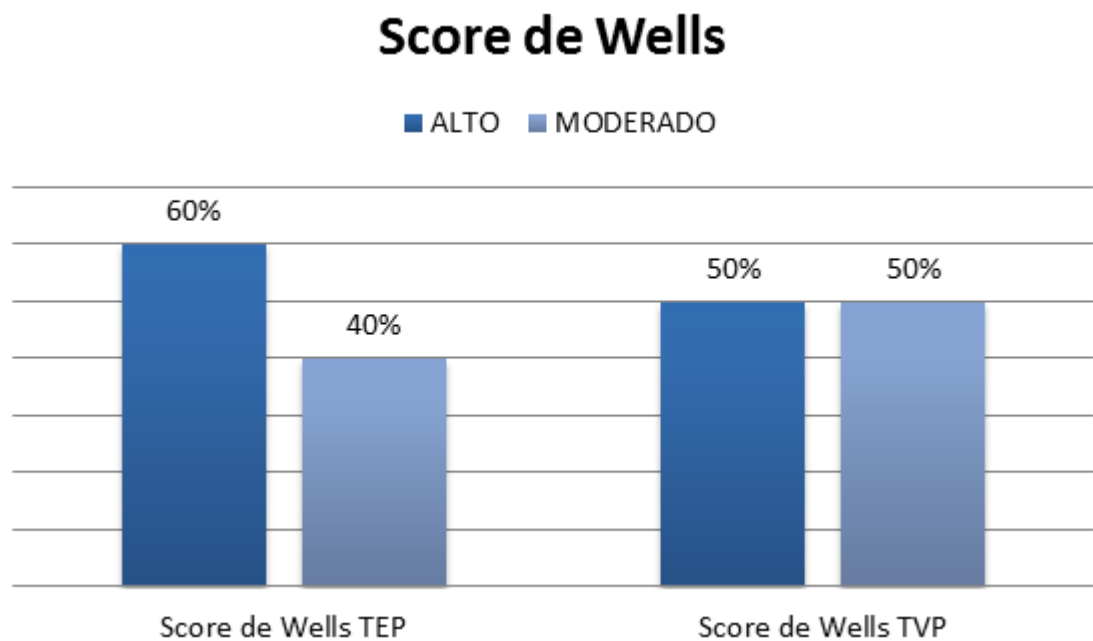
5.- Valoración del Score de Wells para TEP en los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Tabla 7.**

<b>Score de Wells TEP</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ALTO	6	60,0	60,0	60,0
	MODERADO	4	40,0	40,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

6.- Gráfico comparativo de los scores de Wells para TVP y TEP en los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

Gráfico 6.

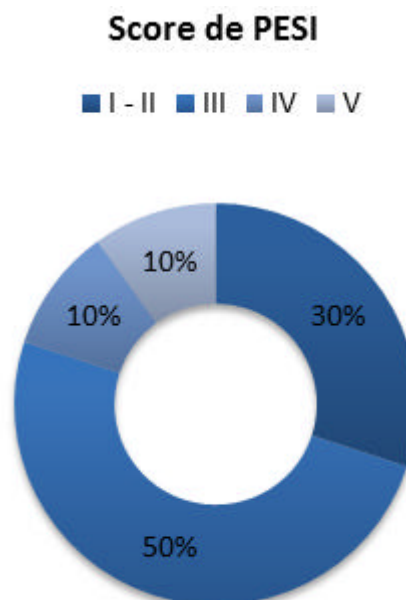


7.- Valoración de la severidad de TEP con el Score de PESI en los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Tabla 8.**

Score de PESI					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	I - II	3	30,0	30,0	30,0
	III	5	50,0	50,0	80,0
	IV	1	10,0	10,0	90,0
	V	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

**Gráfico 7.**



El score de severidad de PESI, sirvió para determinar clínicamente, que un 50% de los pacientes tenían alto riesgo de complicaciones a corto plazo.



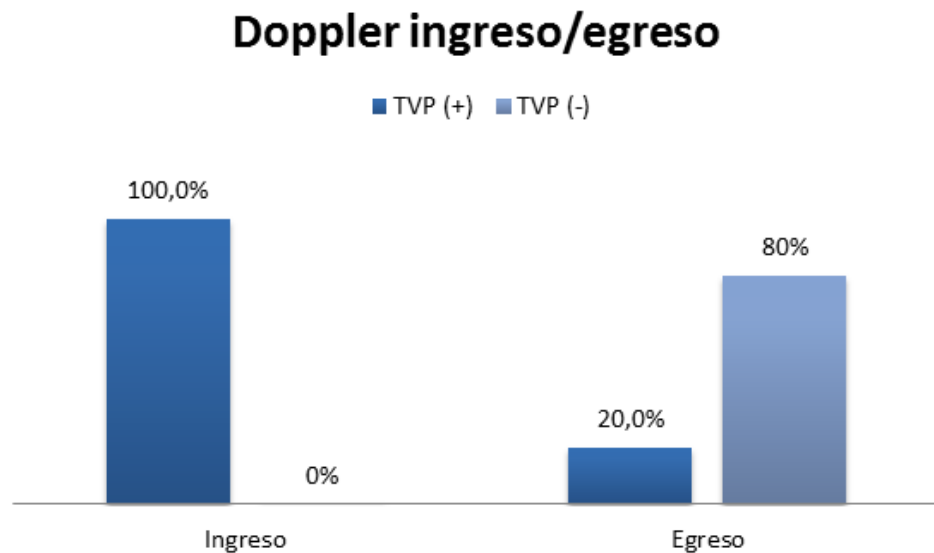
8.- Evaluación de Ecografía doppler vascular periférico de miembros inferiores de los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Tabla 8.**

<b>DOPPLER ingreso</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	TVP (+)	10	100,0	100,0	100,0

<b>DOPPLER egreso</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	TVP (-)	8	80,0	80,0	80,0
	TVP (+)	2	20,0	20,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

**Gráfico 8.**



Las tendencias en los 10 pacientes que recibieron Estreptoquinasa, demuestra que la mayoría tuvo una resolución de los cuadros de TVP en relación al ingreso hospitalario.

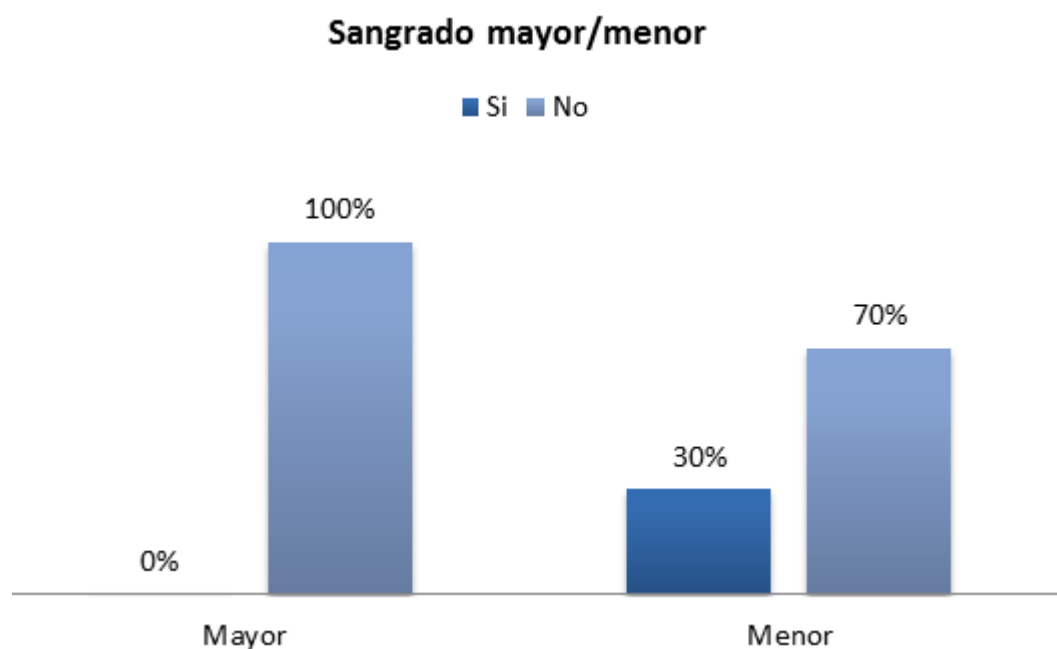
9.- Evaluación por medio de ecocardiografía trans-torácica a los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Tabla 9.**

ECOCARDIO INGRESO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	3	30,0	30,0	30,0
VD DISFUNCION	7	70,0	70,0	100,0
Total	10	100,0	100,0	

10.- Evaluación de la aparición y severidad del sangrado de los pacientes que recibieron Estreptoquinasa en cuadros de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central en el Hospital Universitario UAI, entre Febrero del 2013 y Octubre del 2014.

**Gráfico 9.**





## DISCUSIÓN

El tratamiento con drogas fibrinolíticas en cuadros de TEP submasivo, tiene lugar en los casos en el cual el compromiso hemodinámico es inminente, o se presenta con signos de shock oculto. Las guías de prácticas clínicas disponen de la administración de estas drogas destinadas a la reperfusión arterial, siempre y cuando los criterios clínicos marquen la tendencia.

Claramente, a medida que ha avanzado la tecnología en medicina y la investigación, nos hemos dado cuenta que el tratamiento de los cuadros de TEP submasivo, son ahora titulados y tomados en cuenta dentro de las guías de prácticas clínicas. Cabe recalcar el notable avance de la medicina basada en la evidencia y además tomando en cuenta lo revisado en los últimos 5 años sobre este tema, las estrategias actuales se acercan más a las conductas que se llevaron a cabo en nuestro centro.

En cuanto a la casuística, los pacientes no fueron elegidos por sesgo, sino por su condición clínica. Los resultados y tablas exponen la realidad del paciente que ingresa a las unidades de terapia intensiva o unidades de cuidados intensivos cardiológicos, exponen los factores de riesgo más habituales y síntomas a los que nos enfrentamos.

La droga usada fue la estreptoquinasa, ya que en nuestro centro y en nuestro medio, es la droga fibrinolítica de más fácil adquisición, manejo y de costos accesibles.



Los resultados de la ecocardiografía al ingreso hospitalario, se podrían comparar en una fracción a los estudios TIPOS en el 2010 y PEITHO en el 2014, en los cuales los criterios de inclusión para el uso de drogas fibrinolíticas era el diagnóstico por ecocardiografía de disfunción ventricular derecha, donde ambos demostraron que con criterios clínicos suficientes, los fibrinolíticos producían una reducción del shock cardiogénico por disminución en las reembolizaciones y mejoría de la disfunción del VD (20) (22).

La presencia de sangrado mayor, basándonos en los criterios TIMI, fue nula en la totalidad de los pacientes observados, y si a sangrado menor o mínimo nos referimos con gingivorragia, la presencia de 1 paciente con éste fenómeno, se torna no significativo para la muestra total.

La evidencia presente hasta el momento y las normativas de las guías y consensos tanto nacionales como internacionales, favorecen a la toma de decisión de las terapias de reperfusión con distintos tipos drogas fibrinolíticas dependiendo de la disponibilidad de cada centro hospitalario. A futuro seguirán apareciendo más publicaciones y evidencias, pero la conducta pesa más hacia el lado de la reperfusión, quizás con la estreptoquinasa, o quizás con nuevas drogas fibrinolíticas que nos den más efectividad y protección contra el sangrado.



## **CONCLUSION**

Los resultados observacionales del presente estudio, demostraron, que la conducta de administración de Estreptoquinasa en cuadros seleccionados de TEP submasivo con compromiso de la circulación pulmonar central, demostró ser una terapéutica fiable, accesible y con resultados finales notables en cuanto a la reperfusión vascular, con efectos favorables en cuanto a la mejoría del cuadro clínico inicial y el cambio en la reología vascular tanto central como periférica, presentando además mínimas complicaciones hemorrágicas.

La experiencia de estas tomas de decisiones y tratamientos llevados a cabo en nuestro centro, además de demostrar la gran capacidad y experiencia de los médicos especialistas supervisores, ponen en relevancia el nivel y la categoría de nuestro ámbito hospitalario, que a pesar de tener una muestra de un número limitado de pacientes, los resultados se presentaron a favor del beneficio y no del riesgo.



## LIMITACIONES

- .: Los datos del presente estudio fueron registrados de las historias clínicas, por lo que no se contó con un seguimiento post-alta hospitalaria.
  
- .: Falta de un grupo de pacientes con la misma presentación y características clínicas, para realizar un control y comparar a otro número y nivel de variables.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo, The European Society of Cardiology 2008.
- 2.-Gabriel Thabut, MD,\* Dominique Thabut, MD. Thrombolytic Therapy of Pulmonary Embolism A Meta-Analysis JACC Vol. 40, No. 9, 2002 Thabut et al. 1661 November 6, 2002:1660–7.
- 3.-Jaffr M, McMurtry M, Archer S, 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: 1788-830.
- 4.-Braunwald E, Tratado de Cardiología, 9º Ed. Vol 2. Cap 77; 1702-15.
- 5.- Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED); *Jama*, May 23/30, 1990 Vol. 263 No. 20.
- 6.-Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
- 7.-Thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism; *Best Practice & Research Clinical Haematology* 25 (2012) 379–389.



**8.-**Goldhaber SZ, Tapson VF: A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 93:259:2004.

**9.-**Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar, *RevEspCardiol* 2001; 54: 194 – 210.

**10.-** Braunwald, 9º Ed. Cap 87; 1868 – 1890.

**11.-**Consenso de enfermedad tromboembólica, consenso SAC; *Rev. argent. cardiol.* v.77 n.5 Ciudad Autónoma de Buenos Aires sept./oct. 2009.

**12.-**Gregory Piazza, MD, Samuel Z. Goldhaber, MD, Gestión de submasiva embolia pulmonar, *Circulation*.2010; 122: 1124-1129 doi: 10.1161: CIRCULATION/AHA.110.961136.

**13.-**2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

**14.-**Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2011/03/21/CIR.0b013e318214914f.citation>

**15.-** Aujesky D., Obresky DS, Stone RA, et al.: Derivation and validation of a prognosis model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care* 2005; 172(8): 1041-6.





**16.-** Consenso de enfermedad tromboembólica aguda, SAC 2014, <http://www.sac.org.ar>.

**17.-** Nicolas Meneveau, MD, et al. Comparative Efficacy of a Two-Hour Regimen of Streptokinase Versus Alteplase in Acute Massive Pulmonary Embolism: Immediate Clinical and Hemodynamic Outcome and One-Year Follow-Up, *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057– 63

**18.-** Ulrich Tebbe, MD, et al. Hemodynamic effects of double bolus Reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism, *Am Heart J* 1999;138:39-44.

**19.-** Dong B, Jirong Y, Liu G, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004437.

**20.-** Cecilia Becattini et al. Bolus tenecteplase for right ventricular dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism, *Thrombosis Research* 125 (2010) e82–e86.

**21.-** Mohsen Sharifi, MD, et al. Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis (from the “MOPETT” Trial), *Am J Cardiol* 2013;111:273e277.

**22.-** Chatterjee S, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21. doi: 10.1001/jama.2014.5990.

**23.-** Meyer G, et al. "Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism PEITHO trial". *The New England Journal of Medicine*. 2014. 370(15):1402-1411.



24.- Stephen D, et al. TRITON–TIMI 38 Investigators, N Engl J Med 2007; 357:2001-2015 November 15, 2007 DOI: 10.1056/NEJMoa0706482.