

Fibrinólisis exitosa con alteplasa en el embolismo pulmonar agudo masivo

Successful fibrinolysis with alteplase in acute massive pulmonary embolism

Alex Gallegos-Cazorla¹

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente que ingresó al hospital con diagnóstico de linfoma no Hodgkin a quien se le realizó una biopsia ósea y luego se inició quimioterapia. Horas después presentó insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica, soporte inotrópico y vasopresor. A través de la ecocardiografía se diagnosticó un embolismo pulmonar agudo, luego se comprobó la presencia de un trombo intraventricular derecho. Se le administró alteplasa y mejoró su gasometría y hemodinamia dentro de las 48 horas siguientes.

PALABRAS CLAVE. Embolia pulmonar, trombolisis, alteplasa, ecocardiografía.

ABSTRACT

It is reported the case of a female patient who entered to the hospital with a diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. A bone biopsy was done and chemotherapy was initiated. A few hours later, she presented acute respiratory failure requiring mechanical ventilation, inotropic and vasopressor support. Echocardiography study showed an acute pulmonary embolism with right ventricular thrombi. She was successfully treated with alteplase. She got better within 48 hours after thrombolysis.

KEY WORDS. Pulmonary embolism, thrombolysis, alteplase, echocardiography.

INTRODUCCIÓN

El embolismo pulmonar (EP) es una condición médica común y potencialmente letal. Su presentación es de uno por 1 000 personas y es responsable de la muerte de 50 000 a 100 000 anuales en EE UU.¹ La mayoría de los pacientes que fallecen de embolismo lo hacen dentro de las primeras horas del evento. La relación entre TEP y cáncer está bien documentada. El riesgo de trombosis entre los pacientes con cáncer es aproximadamente cuatro veces más alto que en la población general; este riesgo aumenta hasta 6,7 veces en pacientes que reciben quimioterapia. A pesar de los avances diagnósticos, es común la demora en el diagnóstico y ello representa un problema importante.²

La ecocardiografía es útil en relación al diagnóstico, tratamiento y pronóstico del EP agudo masivo, identifica los pacientes con elevado riesgo de eventos adversos debido a EP.³ La ecocardiografía proporciona información al permitir la visualización del ventrículo derecho (VD), la determinación de la presión de la arteria pulmonar. También tiene una función pronóstica; la mortalidad es casi de 10% en presencia de disfunción

1. Médico cardiólogo. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC), Callao. Profesor de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres.

ventricular derecha y 0 % si no la hay.⁴ También puede ser usada para identificar la presencia de un trombo en el ventrículo derecho. Se han descrito además muchos hallazgos como el crecimiento del VD, hipocinesia de la pared libre, desviación septal a la izquierda e hipertensión pulmonar.

La terapia trombolítica debe utilizarse en pacientes con compromiso hemodinámico y no debe demorarse su administración debido al potencial desarrollo de shock cardiogénico irreversible. En 2010, la FDA aprobó la alteplasa declarando explícitamente su uso en EP masivo, definido como obstrucción del flujo sanguíneo a un lóbulo o múltiples segmentos pulmonares o para inestabilidad hemodinámica.⁵

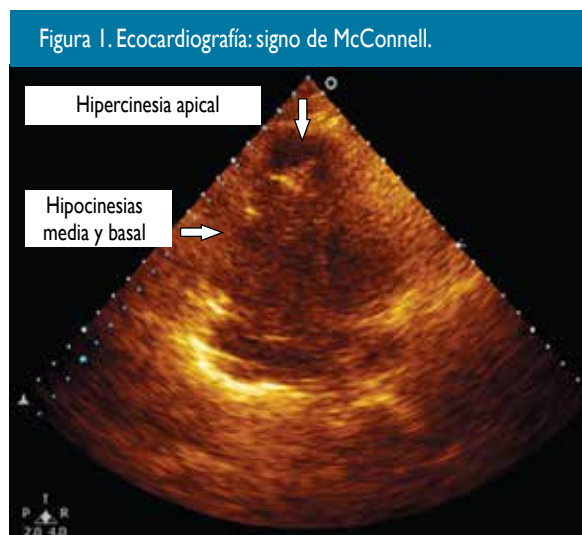
CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 67 años, de raza negra, que ingresó al hospital con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de un mes de evolución. Presentaba adenomegalias dolorosas en cuello y regiones inguinales. Antecedentes: Hipertensión arterial de cuatro años de evolución y sin tratamiento dos meses antes de su hospitalización.

Examen físico de ingreso: presión arterial (PA), 120/80 mmHg; frecuencia cardíaca (FC), 80 lat/min; frecuencia respiratoria (FR), 16/min; saturación de oxígeno (SatO₂), 98%. Adenopatías múltiples y dolorosas en cuello y regiones inguinales. Tórax y pulmones: no tirajes ni estertores. Cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos, regulares, sin edemas periféricos.

Tres días más tarde se le realizó biopsia de hueso y aspirado de médula ósea, presentó dificultad respiratoria en las horas siguientes, con PA 150/80 mmHg; FC 114/min, FR 18/min, SatO₂ 92 %. Al día siguiente se le inició quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, luego de la cual presentó marcada dificultad respiratoria y fue transferida a UCI con PA 190/100 mmHg, FC 140/min, FR 32/min y SatO₂ 85%. Al examen: politirajes y roncós en bases de ambos campos pulmonares. Cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos regulares buena intensidad. Análisis de gases arteriales (AGA) (fracción inspiratoria de O₂ -FiO₂- ambiental 50%): pO₂ 52,8 mmHg, SatO₂ 89,4%, PaFi 105, AaDO₂ 328.

En su evolución presentó hipotensión sostenida y es necesaria la ventilación mecánica. La troponina T fue de 0,104 (VN < 0,03 µg/mL). El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal, bloqueo de rama derecha



del haz de His y sobrecarga sistólica del ventrículo derecho. La ecocardiografía reveló dilatación con disfunción sistólica del ventrículo derecho, hipocinesia de pared libre con normocinesia de región apical (signo de McConnell) (Figura 1), hipertensión pulmonar moderada con tiempo de aceleración pulmonar < 60 ms (signo 60/60, signo TAC < 90 ms), sobrecarga de presión del VD con asincronía del septum interventricular.

Con el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo masivo se recomendó trombólisis. La paciente requirió ventilación mecánica y soporte inotrópico y vasopresor con dobutamina/noradrenalina, agregándose anticoagulación con enoxaparina





Tabla 1. Gasometría

	Día 5 pretrombólisis	Día 7 pretrombólisis	Día 8 postrombólisis
Hora	13:04	22:29	17:13
• FiO ₂ (%)	50	25	25
• PO ₂ (mmHg)	52,8	92	123
• SatO ₂ (%)	89,4	100,0	99,5
• AaDO ₂	328	57	25
• PaFi	105,0	368,1	495,0

subcutánea. Se realizó ecocardiografía de control 14 horas después objetivándose un trombo en el ventrículo derecho (Figura 2), manteniéndose los signos de sobrecarga de presión en el ventrículo derecho. Dos horas después se inició trombólisis con alteplasa, 100 mg, IV, en dos horas, para luego continuar anticoagulación con heparina no fraccionada endovenosa. La evolución fue favorable después de la fibrinólisis. Así, a las cuatro horas postrombólisis se tuvo FiO₂ 25%, AaDO₂ 57 y PaFi 368 (Tablas 1 y 2).

Dos días después se retiró el soporte de dobutamina/noradrenalina y al día siguiente se le retiró del ventilador mecánico. La ecocardiografía de control tres emanas más tarde reveló un ventrículo derecho de dimensiones y función sistólica normal, presión arterial pulmonar normal y sin evidencia de trombo intraventricular derecho.

Tabla 2. Variables hemodinámicas

	Día 6 pretrombólisis	Día 7 postrombólisis
Hora	16:00	16:30
• PA (mmHg)	153/90	104/67
• FC (latidos/min)	104	73
• PVC (mmHg)	20	14
• Dobutamina (mL/h)	5	5
• Noradrenalina (mL/h)	15	2

Hubo complicaciones como hematuria leve, sin necesidad de transfusión sanguínea que motivó la suspensión de la anticoagulación por 24 horas que se resolvió espontáneamente. También desarrolló una neumonía asociada a ventilador que requirió antibióticos. Siguió con anticoagulación oral durante su hospitalización.

DISCUSIÓN

La sospecha de TEP masivo de alto riesgo tiene una estrategia diagnóstica diferente. La angiografía coronaria, el criterio estándar, es costosa e invasiva y no disponible en la mayoría de hospitales públicos de nuestro país. Por lo tanto se deben escoger exámenes diagnósticos no invasivos como la ecocardiografía que en combinación con otras ayudas diagnosticas permitirán además la estratificación del riesgo. El TEP masivo se define como: EP agudo con hipotensión sostenida, (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, por lo menos 15 minutos o que requiera soporte inotrópico no debido a otra causa como arritmia, hipovolemia, sepsis o disfunción ventricular izquierda), ausencia de pulso o bradicardia severa persistente (frecuencia cardíaca < 40 latidos por minuto) con signos y síntomas de choque.⁶ Nuestra paciente presentó insuficiencia respiratoria severa e hipotensión sostenida que requirió soporte vasopresor e inotrópico con noradrenalina y dobutamina. La exploración inicial más útil en el TEP de alto riesgo es la ecocardiografía, que normalmente mostrará signos indirectos de hipertensión pulmonar aguda y sobrecarga del ventrículo derecho si el TEP agudo masivo es la causa de las consecuencias hemodinámicas. En un paciente altamente inestable como el nuestro sin enfermedad respiratoria conocida, el diagnóstico se basó en hallazgos eco cardiográficos compatibles como el signo 60/60 (tiempo de aceleración de eyección del VD < 60 ms en presencia de gradiente de presión de la insuficiencia tricuspídea ≤ 60 mmHg) y el signo de McConnell, que es una normocinesia y/o hipercinesia del segmento apical de la pared libre del VD a pesar de hipocinesia y/o acinesia del resto de la pared libre del VD, ambos signos con una especificidad de 100%.^{7,8} Además de ellos presentó criterios de sobrecarga del VD:¹ a) trombo en el ventrículo derecho; b) dimensión diastólica del VD (vista paraesternal) >30 mm; c) aleteo sistólico del septo intraventricular, d) tiempo de aceleración <90 ms y gradiente de presión de la insuficiencia tricuspídea > 30 mmHg en ausencia

de hipertrofia del VD, todos ellos con un especificidad del 78%. Se ha descrito que al menos un 25% de los pacientes con TEP tienen hallazgos eco cardiográficos que indican disfunción del VD.⁹ Un meta análisis ha encontrado que el riesgo de mortalidad por TEP es más del doble que en los pacientes con signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha.¹⁰ El presente caso tuvo disfunción del VD, estimada a través del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE, de *tricuspid annular plane systolic excursion*) de 10,4 mm.

La trombólisis es la terapia de elección en el TEP de alto riesgo que se expresa por choque y/o hipotensión persistente. En los pacientes con trombo intraventricular derecho, el tratamiento de elección es controvertido. En el registro Icoper, el tratamiento trombolítico fue la opción preferida, pero la mortalidad a los 14 días estuvo por encima del 20%.¹¹ Por el contrario, en una serie de 16 pacientes se han obtenido resultados excelentes con este tratamiento, y el 50%, el 75% y el 100% de los coágulos desaparecieron del VD en las primeras 2, 12 y 24 h después de la administración de la trombólisis, respectivamente.¹² En el caso presentado, la ecocardiografía control a los 22 días ya no mostraba el trombo en el VD. La mayoría de quienes responden al trombolítico lo hacen en las primeras 36 horas, siendo mayores los beneficios cuando se administra hasta 48 horas de iniciado el cuadro de EP.¹³ Los esquemas de trombólisis incluyen a la alteplasa, 100 mg, en 2 horas.¹⁴ La alteplasa ha sido aprobada para el manejo del EP agudo en el 2012 y puede ser usada en los casos de inestabilidad hemodinámica como la hipotensión presentada en la paciente de este caso.¹⁵

CONCLUSIÓN

En conclusión, en el EP masivo la ecocardiografía es una herramienta valiosa de ayuda para el diagnóstico. En caso de hallarse un trombo intraventricular derecho, la trombólisis sigue siendo la opción preferida. La alteplasa resultó exitosa al administrarla dentro de las 24 horas de producido el evento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1711-1717.
2. Ozu S, Oztuna F, Bulbul Y, et al. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2011;29(1):26-32.
3. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000;101:2817-2822.
4. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med.* 2009;122(3):257-64.
5. US Food and Drug Administration. How drugs are developed and approved: therapeutic biologic applications (BLA). URL disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080871.pdf>. (Fecha de acceso: mayo 2014).
6. Jaff MR, McMurtry S, Archer SL, 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):1788-1830. Publicación corregida aparece en *Circulation.* 2012;125(11):e495.
7. Kurzya M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90:507-11.
8. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996;78:469-73.
9. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125:1539-45.
10. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1685-9.
11. Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2245-51.
12. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Boudouy M. Mobile thrombus of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005;127:1051-3.
13. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legarely P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129:1043-1050.
14. Palma A. *Cardiología Clínica* 2010; 26(2):53-60.
15. Activase [inserto del paquete]. South San Francisco, CA: Genentech Inc.; 2011.

Correspondencia a: Dr. Alex Gallegos Cazorla
gallegoscazorla@hotmail.com

Fecha de recepción: 2 de junio de 2014.

Fecha de aprobación: 30 de julio de 2014.

Declaración de conflicto de interés: ninguno según el autor.

Financiamiento: por el autor.