

## Eficacia de la alteplasa sistémica en el embolismo pulmonar submasivo

En los enfermos con embolismo pulmonar submasivo el tratamiento con alteplasa sistémica no modifica la mortalidad ni el riesgo de nuevo embolismo a los 30 días

**Artículo:** Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, for the management strategies and prognosis of pulmonary embolism 3 trial investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002;347:1143-50.

**Antecedentes:** la fibrinólisis sistémica ha llegado a ser el tratamiento de elección del embolismo pulmonar masivo en situación de inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico, aunque esta generalización del tratamiento se basa en un único ensayo clínico con bajo número de pacientes y en estudios observacionales. Sin embargo, en los últimos años se ha producido una importante controversia sobre el empleo de este tratamiento en situaciones de embolismo pulmonar sin inestabilidad hemodinámica<sup>1-3</sup>. La disfunción de ventrículo derecho en el embolismo pulmonar, detectada mediante ecocardiografía, se asocia con un incremento de riesgo de muerte hospitalaria incluso en ausencia de shock<sup>4</sup>.

**Objetivo:** comparar los efectos del tratamiento con alteplasa y heparina con la heparina sola en pacientes con embolismo pulmonar submasivo, definido como embolismo pulmonar demostrado más hipertensión pulmonar y/o disfunción de ventrículo derecho sin inestabilidad hemodinámica.

**Diseño:** ensayo clínico con asignación aleatoria, controlado con placebo.

**Lugar:** un total de 49 centros de Alemania.

\*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIII-FIS 01/815

**Período de estudio:** septiembre de 1997 a agosto de 2001. El estudio fue interrumpido tras un análisis intermedio realizado con los primeros 250 pacientes, porque se consideró que los resultados eran significativos. El cálculo del tamaño muestral planeado en el estudio fue de 217 pacientes en cada grupo.

**Pacientes** (tabla 1 y fig. 1): el diagnóstico de certeza de embolismo pulmonar se realizó en todos los casos por gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o tomografía helicoidal computarizada o angiografía pulmonar.

**Criterios de inclusión:** pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar que cumplieron con, al menos, uno de los siguientes criterios: a) disfunción ventricular derecha detectada por ecocardiografía (aumento de tamaño de ventrículo derecho con pérdida del colapso inspiratorio de la vena cava inferior, sin enfermedad de la válvula mitral ni afección de ventrículo izquierdo); b) hipertensión pulmonar detectada por ecocardiografía (regurgitación tricuspídea de velocidad superior a 2,8 m/s); c) hipertensión precapilar pulmonar diagnosticada mediante catéter de Swan Ganz, definida por una presión media de arteria pulmonar superior a 20 mmHg con una presión capilar pulmonar inferior a 18 mmHg, y d) sobrecarga ventricular derecha de nueva aparición definida como bloqueo, completo o incompleto, de rama derecha, S1 Q3 o inversión de onda T en precordiales V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>.

**Criterios de exclusión:** edad superior a 80 años; inestabilidad hemodinámica definida como hipotensión arterial persistente (presión arterial sistólica < 90 mmHg) con o sin signos de shock cardiogénico; comienzo de los

Tabla 1. Características generales

	Grupo alteplasa + heparina (n = 118)	Grupo placebo + heparina (n = 138)
Edad (años) (media)	63	61
Sexo (varones) (%)	46	49
Enfermedades previas (%)		
Cardiovascular	71	67
Pulmonar	34	37
Gastrointestinal		
o hepática	32	41
Diabetes	39	41
Renal	24	18
Neurológica	8	9
Presión arterial sistólica (mmHg) (media)	133	133
Frecuencia cardíaca (lat/min) (media)	103	100
Frecuencia respiratoria (resp/min) (media)	23	22
PaO <sub>2</sub> (mmHg) (media)	64	60
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) (media)	29	28
Alteraciones ECG (%)		
S I y Q III	35	55
Bloqueo completo de rama derecha	10	9
Bloqueo incompleto de rama derecha	29	36
T invertidas V1-V3	45	49
Realización de ecocardiograma (%)	90	93
Disfunción de ventrículo derecho	31	31

síntomas > 96 h antes del diagnóstico; tratamiento trombolítico; cirugía mayor o biopsia en los 7 días previos; traumatismo grave en los 10 días previos; accidente cerebrovascular; accidente isquémico transitorio; traumatismo craneal o neurocirugía en los 6 meses previos; hemorragia digestiva

en los 3 meses previos; hipertensión arterial no controlada; enfermedad hemorrágica conocida; retinopatía diabética; tratamiento previo con agentes anticoagulantes orales; embarazo o lactancia; supervivencia esperada menor de 6 meses; tratamiento trombolítico con indicación de trombosis venosa profunda de gran extensión.

#### Intervenciones que se comparan:

**Grupo alteplasa + heparina:** administración de 100 mg de alteplasa (bolo de 10 mg seguido de 90 mg en infusión durante 2 h).

**Grupo placebo + heparina:** administración de placebo en la misma forma que la alteplasa.

En ambos grupos se inició tratamiento con bolo de 5.000 U de heparina no fraccionada ante la sospecha de embolismo pulmonar submasivo y, con posterioridad, se mantuvo en perfusión, inicialmente a un ritmo de 1.000 U/h y ajustando posteriormente la perfusión para mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada de 2 a 2,5 veces el valor normal.

En ambos grupos se inició la anticoagulación oral en el tercer día tras la aleatorización con el objetivo de mantener un INR entre 2,5 y 3,5.

**Asignación aleatoria:** sí. No consta si fue oculta.

**Enmascaramiento:** sí, aunque se permitió conocer el código de aleatorización cuando se consideró necesario para el tratamiento del paciente.

No consta en cuántos enfermos se violó el código de asignación aleatoria.

**Desenlaces principales:** mortalidad hospitalaria o deterioro clínico que precisara

Figura 1.

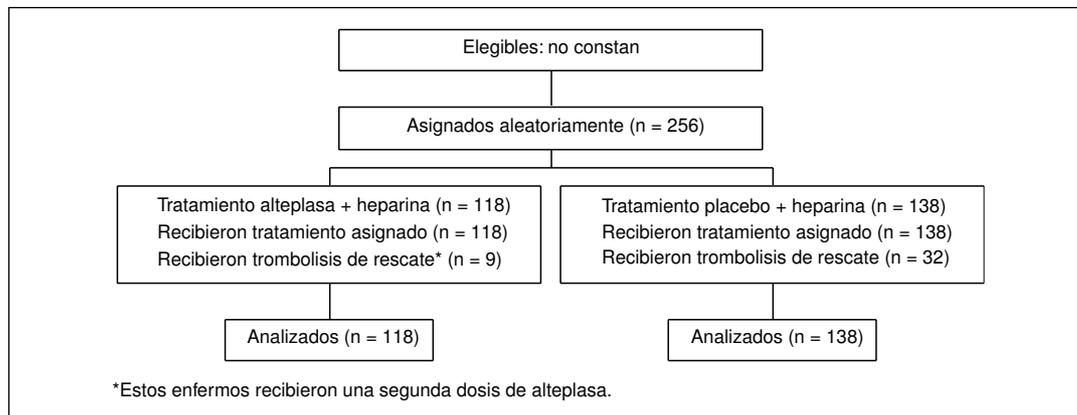


Tabla 2. Resultados

	Grupo alteplasa + heparina (n = 118)	Grupo placebo + heparina (n = 138)	p
Muerte por cualquier causa (%)	4 (3,4)	3 (2,2)	0,71
Necesidad de catecolaminas (%)	3 (2,5)	8 (5,8)	0,33
Trombólisis de rescate (%)	9 (7,6)	32 (23,2)	0,001
Shock cardiogénico	0	4	
Hipotensión arterial	1	4	
Empeoramiento de síntomas respiratorios	8	24*	
Intubación endotraqueal (%)	3 (2,5)	3 (2,2)	0,85
Resucitación cardiopulmonar (%)	0	1 (0,7)	1,0
Embolectomía o fragmentación del trombo (%)	0	1 (0,7)	1,0

\*NNT para prevenir una trombólisis de rescate por empeoramiento de síntomas respiratorios: 9 (5 a 35).

progresión en el tratamiento. El seguimiento fue hasta el alta hospitalaria o hasta 30 días tras la aleatorización.

La progresión en el tratamiento se definió como la necesidad de alguno de los siguientes procedimientos: infusión de catecolaminas (exceptuando dopamina a dosis inferior a

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo alteplasa + heparina (n = 118)	Grupo placebo + heparina (n = 138)
Embolismo pulmonar recurrente	4	4
Hemorragia mayor	1	5
Hemorragia fatal	0	1
Hemorragia intracraneal	0	0
Ictus isquémico	0	1

5 µg/kg/min); fibrinólisis de rescate por empeoramiento de los síntomas (empeoramiento de la función respiratoria, hipotensión arterial o shock; mantenimiento o empeoramiento de la hipertensión pulmonar o de la disfunción de ventrículo derecho detectada por ecocardiografía o por cateterización del ventrículo); intubación endotraqueal; resucitación cardiopulmonar; embolectomía quirúrgica de emergencia o fragmentación del trombo.

**Análisis por intención de tratar:** sí.

**Resultados principales** (tablas 2 y 3):

**Información sobre costes:** no consta.

**Financiación del estudio:** Boehringer Ingelheim Pharma.

**Conclusiones de los autores:** el empleo de alteplasa asociada a heparina puede mejorar el curso clínico de pacientes con embolismo pulmonar submasivo, clínicamente estables, y puede prevenir un deterioro clínico que suponga una progresión en el tratamiento durante su estancia en el hospital.

**Conclusiones de los revisores:** las conclusiones de los autores no se sustentan suficientemente en los resultados de este estudio.

La principal debilidad está en la posibilidad de abrir el código de enmascaramiento y tomar decisiones en virtud del tratamiento asignado en la aleatorización. Esta debilidad está suficientemente justificada por necesidades éticas, ya que un paciente con mala evolución debe tener la posibilidad de recibir un tratamiento (trombólisis) potencialmente beneficioso. Sin embargo, los autores deberían haber comunicado el número de pacientes en los que se abrió el código de enmascaramiento, ya que éste sería el mejor estimador de la evolución de los enfermos: la necesidad de saber si el enfermo ya había recibido fibrinolíticos o no. Al elegir como estimador del efecto de la alteplasa la menor necesidad de añadir alteplasa como medicación de rescate, el sesgo potencial de los resultados se debería a que los médicos que trataron los enfermos decidieran no dar una nueva dosis de alteplasa a los enfermos que ya habían sido tratados con ella.

El riesgo de hemorragia grave en los enfermos tratados con alteplasa y heparina (0,8%) fue inferior al descrito en otras series (2 al 8%).

**Bibliografía**

1. Dalen JE, Alpert JS, Hirsch J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.

2. Task force on pulmonary embolism. European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2000; 21:1301-6.

3. Agnelli G, Becattini C, Kirsstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern med* 2002;162: 2537-41.

4. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.