Experiencia inicial con el uso de Trombolisis local asistida por Catéter de Ultrasonido terapéutico (EKOSonic®) en pacientes con Tromboembolismo Pulmonar Agudo

René Hameau¹, Jorge Quiral¹, Rodrigo Fernández^{2,6}, Álvaro Huete³,
Hugo Verdejo^{4,6}, Alberto Fuensalida^{5,6}, Alejandro Martínez^{5,6}, Gonzalo Martínez^{5,6}, Pablo Sepúlveda^{5,6}.

1 Residente Cardiología Intervencional.

2 Departamento de Ecocardiografía.

3 Radiólogo. Departamento de Radiología.

4 Unidad Coronaria y Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDIS).

5 Centro de Terapia Endovascular.

6 División de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

Conflictos de Interés: No existen conflictos de interés que declarar por parte de los autores

Financiamiento: Ninguno.

Recibido el 4 de mayo 2020 / Aceptado el 22 de junio 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 133-146

Introducción: El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una causa frecuente de morbilidad cardiovascular y la trombolisis local asistida por ultrasonido (TLUS) constituye una alternativa de tratamiento validada para pacientes de riesgo intermedio. No existen reportes del uso de esta tecnología en el ámbito nacional.

Métodos: Análisis descriptivo, prospectivo, sobre una serie de pacientes con TEP agudo, de riesgo intermedio, tratados en forma percutánea con trombolisis local asistida por catéter de ultrasonido terapéutico (EKOSonic®). Se analiza la eficacia y seguridad del procedimiento mediante variables clínicas, hemodinámicas y radiológicas, así como desenlaces intra hospitalarios. Se reporta, además, el seguimiento a 30 días.

Resultados: Entre Junio de 2019 y Marzo de 2020, 4 pacientes con TEP de riesgo intermedio fueron tratados con esta técnica. El score PESI (Pulmonary Embolism severity Index) promedio era de 79,5

± 6,1. Dos pacientes requirieron la instalación de 2 catéteres para efectuar terapia bilateral. Se observó una reducción promedio en la presión sistólica de arteria pulmonar de 29% y en 3 de los 4 enfermos se logró revertir la dilatación ventricular derecha presente al ingreso. La carga trombótica se redujo en un 20% medido por score CTOI. No hubo complicaciones intraoperatorias ni intrahospitalarias asociadas a la intervención.

Conclusiones:

En esta serie inicial, el uso de la trombolisis local con catéter de ultrasonido en pacientes con TEP de riesgo intermedio fue segura y efectiva. Los resultados perioperatorios y a 30 días fueron comparables a los descritos en experiencias internacionales; sin embargo, aún se requieren de estudios con mayor número de pacientes para confirmar los beneficios de esta técnica en nuestro medio.

Palabras Clave: Tromboembolismo pulmonar, trombolisis, Intervención, EKOS.

Use of Local Thrombolysis associated to Therapeutic ultrasound (EKOSonic) in patients with Acute Pulmonary Thromboembolism: a preliminary experience.

Background: Pulmonary thromboembolism (PE) is a common cause of cardiovascular morbidity and mortality and local ultrasound-assisted thrombolysis (USAT) is a validated alternative treatment for intermediate-risk patients. There are no reports on the use of this technology in our country.

Methods: Prospective series of patients with acute, intermediate-risk PE treated percutaneously with therapeutic ultrasound catheter-assisted local thrombolysis (EKOSonic®). The efficacy and safety of the procedure were analyzed using clinical, hemodynamic, and radiological variables, as well as intra-hospital outcomes. The 30-day follow-up is also reported.

Results: between June 2019 and March 2020, a total of 4 patients with intermediate-risk PE were treated with this technique. The average PESI score was 79.5 ± 6.1 . Two out of 4 patients required the use of

2 catheters for bilateral therapy. The average reduction in systolic pressure of the pulmonary artery was 29% and 3 patients reversed the right ventricular dilation present at admission. The thrombotic burden was reduced by 20% according to the Computed Tomography Obstruction Index (CTOI). There were no intraoperative or in hospital complications associated with the intervention.

Conclusion: In this initial series, the use of local thrombolysis with an ultrasound catheter in patients with intermediate-risk PE was safe and effective. The perioperative and 30-day outcomes were similar to those previously reported in international series. However, larger randomized trials are needed to confirm this potential benefit.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, thrombolysis, EKOSonic technique.

Introducción:

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una patología frecuente que constituye globalmente la tercera causa de muerte de origen cardiovascular después del infarto agudo al miocardio y el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico¹⁻⁴. Su incidencia en la población general se estima entre 75-269/100.000 habitantes y su mortalidad aguda varía entre 7 y 11 %⁵.

En pacientes de riesgo alto o shock cardiogénico, la trombolisis (TL) sistémica ha demostrado ser efectiva para evitar las complicaciones hemodinámicas y respiratorias asociadas, mejorar la función ventricular derecha y disminuir la presión arterial pulmonar. Es más, algunos estudios multicéntricos y metaanálisis en TEP de riesgo alto, han logrado demostrar una reducción del desenlace combinado de muerte o deterioro hemodinámico en un 56%⁶⁻¹⁰. Sin embargo, este beneficio se ve opacado por el incremento de hasta 5 veces en el riesgo de sangrado mayor y de 10 veces del ACV¹¹⁻¹³. Por otra parte, los efectos de la TL sistémica en población de riesgo intermedio (35-55% de todos los pacientes con TEP) han sido menos estudiados^{14,15}. Actualmente para esta población las guías clínicas siguen recomendando el manejo inicial con anticoagulantes, reservando la TL sistémica sólo para casos de falla de la terapia inicial o evolución hemodinámicamente inestable^{7,9,10}.

Lo anterior ha estimulado la búsqueda de alternativas terapéuticas que permitan disminuir rápidamente la carga trombótica, pero sin generar un aumento en el riesgo de sangrado¹⁶⁻²¹. Es así como en los últimos años se han incorporado a la práctica clínica dos tipos de soluciones percutáneas para pacientes con TEP de riesgo intermedio:

1) Embolectomía por catéter (fragmentación mecánica): a) Mecánica pura, b) Aspirativa y c) Reolítica.

2) TL local asistida por catéter (fragmentación fármaco-mecánica): a) TL local pura, b) TL local más fragmentación mecánica y c) TL local acelerada por ultrasonido terapéutico (TLUS).

Aunque la evidencia aún es escasa, la TLUS es la que ha sido mayormente estudiada²²⁻²⁵. En el año 2014, la FDA aprobó su uso constituyéndose así en la primera alternativa terapéutica específica para TEP en haber sido autorizada desde la incorporación de la trombolisis

con t-PA en 1990²⁶. La TLUS consiste en la infusión local del trombolítico mediante un catéter instalado intra trombo en la arteria pulmonar comprometida. Simultáneamente, el trombo es fragmentado por ondas de ultrasonido de alta frecuencia y bajo poder, emitidas desde el mismo catéter, favoreciendo así su disolución^{27, 28}.

Se presenta a continuación una serie inicial de 4 pacientes de nuestro centro, en quienes se utilizó TLUS para el manejo de TEP agudo de riesgo intermedio-alto.

Material y métodos:

Análisis descriptivo, prospectivo, de una serie de pacientes sometidos a TLUS mediante el sistema EKOS® (BTG, Lakeview, Riverside Way, Watchmoor Park, Camberley, Surrey GU15 3YL UK) en el Centro de Terapia Endovascular del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre junio de 2019 y marzo de 2020.

Se consideraron candidatos a esta terapia pacientes que estuvieran cursando TEP agudo de riesgo intermedio, con menos de 14 días de evolución y en los que no existieran contraindicaciones para la trombolisis. Se definió TEP de riesgo intermedio (o submasivo) de acuerdo con los criterios de la AHA que considera la presencia de disfunción ventricular derecha evaluada por ecocardiografía o AngioCT (razón VD/VI >0.9) o injuria miocárdica y sobrecarga de presión detectada por aumento de biomarcadores (troponina o pro-BNP)⁷.

Previo a la intervención, los pacientes fueron evaluados por un equipo multidisciplinario para definir la factibilidad del manejo percutáneo. Una vez confirmada la indicación, se obtuvo consentimiento informado respetando las normas éticas de la declaración de Helsinki del 2013 y posteriormente se programó el procedimiento.

Se aplicó el siguiente protocolo:

1.- Pre-procedimiento: Se utilizó el ecocardiograma transtorácico (EcoTT) para el cálculo de la relación de diámetros internos del ventrículo derecho e izquierdo (relación VD/VI), objetivar la presencia de hipertensión pulmonar o signos indirectos de ella y evaluar signos de sobrecarga, dilatación o disfunción ventricular derecha. La Angio-Tomografía Computada (AngioTAC) diagnóstica se utilizó además para describir la ubicación y magnitud de la carga trombótica pre y post

intervención, la que fue evaluada por el radiólogo del estudio utilizando el Computed Tomography Obstruction Index (CTOI)^{30,31}.

2.- Instalación del dispositivo: La instalación de los catéteres de trombolisis se realizó en el Laboratorio de Hemodinamia bajo anestesia local y analgesia con Fentanilo 50 ug ev. El acceso preferido fue el yugular derecho dada la facilidad para acceder desde esa posición a ambas ramas pulmonares. En caso de no ser posible, se consideró como opción el acceso venoso femoral derecho. Para el implante se instaló un introductor 8F (Radiofocus Introducer II, Terumo®) y avanzando un catéter de enclavamiento pulmonar (Balloon Wedge-Pressure Catheter, Arrow®) para realizar un cateterismo derecho que permitió documentar las presiones basales. Luego, se intercambió por una guía

J 0,035" (J-tip fixed core exchange guide wire, Medtronic®) para avanzar el resto de los catéteres.

A continuación, se instaló un catéter pigtail 6F (Launcher 100 cm, Medtronic®) y se realizó una angiografía pulmonar con sustracción digital para definir la carga trombótica proximal además del largo de los catéteres de ultrasonido a utilizar (12,18, 24 ó 30 cm).

Posteriormente, se avanzó un catéter guía JR-4 7F (Launcher 100 cm, Medtronic®) para realizar la fragmentación mecánica y aspiración manual del trombo proximal. Luego, se retiró el catéter guía y se avanzó el dispositivo endovascular EKOSonic® que consta de dos componentes principales: un catéter para administración inteligente de medicamentos (IDDC) y una sonda MicroSonic® que corresponde al transductor con núcleos ultrasónicos (Figura 1). El catéter IDDC de 5.4 F se posiciona lo más profundo posible en el

Figura 1: Sistema EKOSonic®.

Imágenes obtenidas del folleto del producto ©2015 EKOS Corporation. EU-EKO-2015-0396b.

Tabla 1: Características basales de la población estudiada.

Características Clínicas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad (años)	64	44	42	70
Sexo (M/F)	F	F	M	M
HTA	+	+	-	-
DM2	+	+	-	-
Dislipidemia	+	-	-	-
Obesidad	-	+	-	-
Tabaquismo	-	-	-	-
Otros	LES	Distrofia miotónica, obesidad	-	-
Antecedentes de TVP	+	+	+	+
Antecedentes de TEP	-	-	+	-
PESI puntaje/clase	84/II	84/II	71/II	80/II
sPESI	0	1	1	0
Trombolisis previa	-	+	-	-
Pro-BNP (pg/dL)	117	1312	118	2001
Troponina (pg/mL)	14	63	10	64
TAPSE (mm)	21	17	20	16
PSAP (mmHg)	45	70	59	70
Síntomas hasta la hospitalización (días)	8	7	3	4
Hospitalización hasta la intervención (días)	5	3	1	4

M/F: masculino/femenino; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI: Score PESI simplificado; Pro-BNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; LES: Lupus Eritematoso sistémico.

trombo y permite administrar las soluciones de trombolítico, según el esquema elegido, junto a solución salina 0,9%; como “refrigerante” del sistema. La sonda MicroSonic®, se introduce por el lumen central del IDDC, para la administración simultánea de la energía de ultrasonido en la zona a tratar.

En nuestro centro optamos por el protocolo de Alteplase (r-tPA, Actilyse®) 1 mg/hora en 24 horas. En caso de ser necesario un tratamiento bilateral, se instaló un segundo acceso venoso para posicionar otro dispositivo endovascular EkoSonic® en el pulmón contralateral. En este último caso, la infusión de trombolítico se realizó simultáneamente a 1 mg/hora por 12 horas en cada catéter, de acuerdo con lo descrito previamente²⁴. Se registró el tiempo del procedimiento, las dosis de radiación y las complicaciones en pabellón.

3.- Post-procedimiento: Posterior al procedimiento, los pacientes fueron trasladados a la unidad coronaria para monitorización y vigilancia de complicaciones respiratorias o hemorrágicas. Se mantuvo heparina no fraccionada en infusión continua (300-500 UI/hora) para TTPA 50-70 segundos. Se determinó repetidamente el nivel de fibrinógeno y si este alcanzaba 100-150 mg/dL se podía disminuir o suspender la infusión de r-tPA. Una vez completada la infusión de trombolítico, se esperó 30-45 minutos antes de proceder al retiro de todos los accesos venosos centrales (catéter e introductor) en la unidad. Se realizó un control con AngioTAC de tórax, ecocardiograma trans torácico (Eco TT) y biomarcadores a las 48 horas.

4.- Evaluaciones: Se analizaron los resultados hemodinámicos inmediatos en la presión sistólica de la ar-

A

Figura 2: Sitios de Acceso y Catéteres.

B

A: Imágenes correspondientes al PAC#1. Acceso unilateral por vía venosa femoral derecha para instalación bilateral de dos catéteres. En 1: Catéter EKOSonic® de 12 cm, ya instalado en el pulmón izquierdo. El asterisco (*) muestra la guía 0.035" fragmentando trombo en pulmón derecho previo a la instalación del segundo catéter. En 2: Se aprecia instalado el catéter derecho de 12 cm previo al inicio de la terapia. B: Imagen correspondiente al PAC#4. Acceso bilateral por vía venosa yugular anterior para instalación de dos catéteres EKOSonic®: izquierdo de 12 cm y derecho de 18 cm.

teria pulmonar (PSAP) y función ventricular derecha (diámetro VD, relación VD/VI, TAPSE). La carga trombótica se evaluó mediante el cambio en el CTOI. Asimismo, se registraron las eventuales complicaciones, tanto intra-procedimiento como intrahospitalarias (hemorragias, falla derecha, insuficiencia respiratoria y días de internación). Se realizó un seguimiento clínico a los 30 días.

5.- Análisis de datos: Se caracterizaron las variables del procedimiento, eventos adversos, parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos, tomográficos, antecedentes clínicos y de laboratorio de cada paciente. Para la descripción de variables cualitativas se empleó tablas de frecuencia. Las variables cuantitativas se describieron con la media $\pm$ desviación estándar. El programa estadístico utilizado fue STATA¹⁴.

Resultados:

Entre Junio de 2019 y Marzo de 2020, se realizaron 5 TLUS en nuestro centro. Cuatro pacientes presentaron TEP de riesgo intermedio y son incluidos en este reporte. Se excluyó del análisis a un paciente que fue sometido al procedimiento de forma compasiva ya que ingresó en forma urgente por TEP masivo, con contraindicación a TL sistémica y en shock, falleciendo durante el procedimiento. Las características de la población estudiada se presentan en la Tabla 1.

La edad promedio de los 4 pacientes fue $55 \pm 14,3$ años y 2 eran mujeres. Hipertensión arterial (HTA) y diabetes tipo 2 se presentaron en 2 pacientes cada una. El antecedente de episodios previos de trombosis venosa profunda (TVP) estaba presente en 3 pacientes y el de TEP previo solamente en 1 de los pacientes.

El tiempo de evolución promedio hasta el momento de la consulta fue $7,25 \pm 4,7$ días. El tiempo desde el ingreso del paciente hasta la instalación del dispositivo fue 1 a 13 días (mediana de 3,5 días). La mayoría de los pacientes se presentaron con función sistólica preservada con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio de $57 \pm 10,7\%$. La presión sistólica de arteria pulmonar promedio fue de $61,0 \pm 11,8$ mmHg. Los cuatro pacientes presentaban dilatación del VD al ingreso y 3 tenían signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha con una relación VD/VI > 1 . El score PESI promedio fue $79,5 \pm 6,1$.

Las características del procedimiento se presentan en la Tabla 2 y Figura 2. En 3 pacientes el acceso fue el yugular derecho. La mitad de los pacientes requirió la instalación de 2 catéteres para efectuar terapia bilateral y el largo más utilizado de sonda MicroSonic® fue de 12 cm. En 3 pacientes se utilizó un bolo de r-tPA de 2 mg previo al inicio de la infusión continua que en todos los sujetos fue de 25 mg en total. La duración promedio del procedimiento fue $70,2 \pm 53,5$ min y la dosis promedio de medio de contraste fue $76,2 \pm 34,7$ ml. La

Tabla 2: Características del procedimiento.

Características del Procedimiento	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Acceso Femoral (Der/Izq/n)	Der/2	-	-	-
Acceso Yugular (Der/Izq/Bilat)	-	Izq	Der	Bilat
Pulmón Tratado (Der/Izq/Bilat)	Bilat	Izq	Der	Bilat
Catéteres utilizados (n)	2	1	1	2
Largo de catéter (cm)	12 y 12	18	24	12 y 18
Tiempo procedimiento (min)	27	134	25	95
Bolo inicial r-tPA (dosis mg)	-	2	2	2
Dosis total r-tPA (mg)	25	25	25	25
Duración de la Infusión (hrs)	12	24	24	12
Dosis de radiación (mGy)	391	800	248	221
Complicaciones	-	Embolía distal	-	-

Der: derecha; Izq: izquierda; n: número; Bilat: bilateral; r-tPA: activador del plasminógeno tisular recombinante.

Tabla 3: Parámetros clínicos y hemodinámicos seleccionados pre y post TLUS.

Variable	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
FC (lpm)	82	85	75	60	127	100	102	85
PAS (mmHg)	116	133	117	114	153	161	148	131
PAD (mmHg)	86	83	71	67	106	91	104	81
PAM (mmHg)	96	99	86	83	120	114	119	98
TAPSE (mm)	21	23	17	18	20	19	16	26
PSAP (mmHg)	45	49	70	54	59	46	70	45
VD (mm)	42	36	41	37	42	41	52	36
VI (mm)	42	50	33	36	45	44	45	44
Relación VD/VI	1.02	0.72	1.24	1.03	0.93	0.93	1.21	0.73
FEVI (%)	65	61	60	65	64	60	42	59
CTOI (%)	82,5	37,5	67,5	70	72,5	60	70	42,5
Score de Miller (ptos)	16	12	11	12	14	12	15	12
Capacidad funcional (NYHA I/II/III/IV)	2	1	4	3	3	1	3	2

FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del VI; CTOI: Computed Tomography Obstruction Index; NYHA: New York Heart Association.

Figura 3: Cambios en índices de función ventricular evaluados por Ecocardiograma Transtorácico.

Tabla 4: Resumen de los principales trabajos con el sistema EKOSonic®.

ESTUDIO	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	PACIENTES	GRUPOS DE INTERVENCIÓN	DESENLACE PRIMARIO	SEG	HALLAZGOS
ULTIMA	2014	Alcatorizado controlado	59 pacientes con TEP agudo y signos de sobrecarga derecha (VD/VI $\geq 1,0$)	<u>Grupo EKOS:</u> Anticoagulación con Heparina no fraccionada (bolo 80 UI/kg e infusión 18 UI/kg) + Catéter de ultrasonido EKOS con infusión de 10 a 20 mg de t-PA por 15 horas (n=30) <u>Grupo HNF:</u> Anticoagulación con Heparina no fraccionada (bolo 80 UI/kg e infusión 18 UI/kg) (n=29)	Diferencia en la relación VD/VI entre el basal y a las 24 horas	90 días	<u>Desenlace primario</u> Reducción promedio VD/VI Grupo EKOS $0,30 \pm 0,20$ vs Grupo HNF $0,03 \pm 0,16$ (p < 0,001) Grupo EKOS logró reducción significativa de la PAP ($52,1 \pm 11$ vs $39,7 \pm 10,3$ mmHg) e incrementó el IC ($2,7 \pm 0,5$ vs $3,9 \pm 2,3$ L/min) Sin diferencias significativas en la tasa de sangrados a 90 días.
SEATTLE-2	2015	Prospectivo brazo único	150 pacientes con 3 criterios: Síntomas ≤ 14 días TEP masivo o submasivo Relación VD/VI $\geq 0,9$	<u>Grupo EKOS:</u> Anticoagulación con Heparina no fraccionada para TTPA 60 – 80 segundos + Catéter de ultrasonido EKOS con infusión de r-tPA : 1 mg/hra por 24 hrs (1 catéter) ó 1 mg/hra por 12 hrs (2 catéteres) Dosis total r-tPA : 24 mg	Diferencia en la relación VD/VI entre el basal y a las 48 horas medido por AngioTAC	30 días	<u>Desenlace primario</u> Relación VD/VI basal $1,55 \pm 0,39$ vs seguimiento $1,13 \pm 0,2$ (p < 0,001) PAP sistólica basal $51,4 \pm 16$ vs $36,9 \pm 14$ mmHg (p < 0,001) Sangrado mayor GUSTO: 0,7% (n=1). No hubo eventos de hemorragia intracranial
OPTALYSE-PE	2018	Alcatorizado grupos paralelos	101 pacientes con TEP agudo de riesgo intermedio (≤ 14 días) de localización en ramos principales o lobares y relación VD/VI $\geq 0,9$	Anticoagulación con Heparina no fraccionada en todos los grupos que se redujo a 300-500 UI/hra durante la infusión del trombolítico + Catéter de ultrasonido EKOS según esquema de infusión de r-tPA: <u>Grupo 1:</u> 4 mg/pulmón en 2 horas <u>Grupo 2:</u> 4 mg/pulmón en 4 horas <u>Grupo 3:</u> 6 mg/pulmón en 6 horas <u>Grupo 4:</u> 12 mg/pulmón en 6 horas	Diferencia en la relación VD/VI entre el basal y a las 48 horas medido por AngioTAC	365 días	<u>Desenlace primario</u> Reducción promedio VD/VI <u>Grupo 1:</u> 0,40 (24%; p 0,0001); <u>Grupo 2:</u> 0,35 (22,6%; p 0,0001); <u>Grupo 3:</u> 0,42 (26,3%; p 0,0001); <u>Grupo 4:</u> 0,48 (25,5%; p 0,0001). Protocolos abreviados y de menor dosis de t-PA lograron resultados similares a dosis altas. Tasa de sangrado mayor: 4% (n=4). No hubo eventos en el grupo 1.

dosis media de radiación fue $415,0 \pm 267,2$ mGy y un tiempo de fluoroscopia de $22,0 \pm 8,4$ min.

Los resultados clínicos y hemodinámicos se resumen en la Tabla 3 y Figura 3. Al control ecográfico post procedimiento destacó una reducción promedio de la PSAP de 29,1% (+ 15 mmHg). Respecto de los signos de disfunción VD, en 3 pacientes se logró revertir la dilatación VD observada al ingreso, dos de ellos lograron incluso normalizarla.

Respecto de los cambios tomográficos, se observó una reducción promedio del score CTOI de 20,6% (Pre: $73,1 \pm 6,5$ vs Post: $52,5 \pm 15,1$). La reducción promedio del score de Miller modificado fue de 10,7% (Pre: $14 \pm 2,1$ vs Post: $12,5 \pm 1,0$) (Figura 4).

La mediana de hospitalización fue 13 días (Rango 7 a 45 días). No hubo complicaciones mayores (muerte, ACV hemorrágico, hemorragia masiva o compromiso hemodinámico), ni menores (hemoptisis, arritmias, infecciones) secundarias al procedimiento ni durante el período intrahospitalario. En un paciente (PAC#2) la AngioTAC demostró embolia en una rama distal no comprometida inicialmente.

Todos los pacientes fueron dados de alta bajo terapia anticoagulante oral. A los 30 días de seguimiento no se registraron eventos de mortalidad ni complicaciones hemorrágicas mayores. Dos pacientes se encontraban en capacidad funcional NYHA I, uno en NYHA II y uno en NYHA III.

Figura 4: Cambios en carga trombótica y diámetro telediastólico del VD post TLUS.

Imágenes correspondientes al PAC#4. Terapia bilateral (ver figura 2B), protocolo r-tPA 1 mg/hora por cada catéter por 12 horas. A: Imágenes basales. B: control a las 48 hrs post TLUS. CTOI (%) y Ecocardiograma TT en ventana 4 cámaras.

Discusión:

El TEP de riesgo intermedio constituye una entidad clínica cuya presentación inicial no es grave, sin embargo, la evolución posterior puede serlo dependiendo de la repercusión que éste tenga sobre la función del VD. Lo anterior depende en gran medida de la magnitud y localización de la embolia. En 2014, el estudio PEITHO (12) aleatorizó a 1006 pacientes con TEP de riesgo intermedio a recibir trombolisis sistémica con Tenecteplase + anticoagulación vs anticoagulación

sola. El grupo trombolizado logró reducir significativamente el desenlace combinado de muerte + descompensación hemodinámica (OR 0.44, IC 95% 0.23 – 0.87; p 0,02), a expensas principalmente de la disminución en las inestabilidad o colapso hemodinámico (paro cardiorrespiratorio, necesidad de vasopresores, PAS < 90 mmHg por al menos 15 min o una caída de la PAS >40 mmHg por 15 minutos y asociado a signos de hipoperfusión). La tasa de hemorragias mayores a 7 días fue superior en el grupo trombolizado (6,3 vs.

1,2%, $p < 0,001$), con un mayor riesgo en el grupo de > 75 años y sexo femenino. El seguimiento alejado (mediana 37,8 meses), no mostró beneficios de la trombolisis sistémica en términos de mortalidad, función ventricular derecha o desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica³².

Las guías de tratamiento más recientes de manejo del TEP establecen que la “terapia percutánea guiada por catéter puede considerarse en pacientes de riesgo intermedio” si ocurre un deterioro hemodinámico a pesar de la terapia anticoagulante inicial (recomendación IIa-C)¹⁰. Sin embargo, el puro efecto mecánico por catéter no ha demostrado mejorar el pronóstico; por el contrario, en algunos casos puede complicar la evolución por mayor embolia distal y aumento de la presión arterial pulmonar^{33,34}.

Como una alternativa terapéutica surge en los últimos años el sistema EKOSonic® que combina la entrega local de dosis bajas de trombolítico con fragmentación por ultrasonido. Se fundamenta en la demostración de que la energía generada por el ultrasonido logra alterar la arquitectura local de los puentes de fibrina, permitiendo su disgregación mecánica y, por otro lado, expone los receptores del activador del plasminógeno que facilitan el actuar del r-tPA²⁷.

Los principales estudios reportados con TLUS se presentan en la Tabla 4. El estudio SEATTLE II fue un estudio prospectivo, multicéntrico que evaluó la seguridad y eficacia del sistema EKOS en 150 pacientes con TEP de riesgo alto o intermedio que presentaban signos de sobrecarga ventricular derecha. Estos fueron aleatorizados a recibir una dosis total de 24 mg de r-tPA con una velocidad de infusión 1 mg/hora a pasar en 24 horas (1 catéter) o en 12 horas (catéteres bilaterales). A las 48 hrs, se objetivó una reducción significativa de la relación VD/VI (1,55 vs 1,13, $p < 0,001$), score de Miller modificado (22,5 vs. 15,8; $p < 0,0001$) y disminución de la PAP media (51,4 mm Hg vs. 36,9 mm Hg; $p < 0,0001$). Sólo se reportó 1 caso de hemorragia severa por criterio GUSTO. En 2018, el estudio OPTALYSE PE buscó determinar la dosis y duración óptima de la infusión de trombolítico en la TLUS. Su principal hallazgo fue que el uso de esquemas abreviados y con menor dosis total de r-tPA (ej: 4 mg/pulmón en 2 horas, 4 mg/pulmón en 4 horas) fueron tan efectivos como las dosis altas (ej: 6 mg/pulmón en 6 horas o 12 mg/pulmón en 6 horas) en reducir significativamente la relación VD/VI o la carga trombótica por score de Miller. Se apreció una baja tasa de hemorragias mayores (4%)

y 1 caso de hemorragia intracraneal, sin diferencias significativas en el riesgo entre los distintos esquemas de trombolisis

Los resultados de la serie inicial con TLUS aquí presentada, refrendan los estudios antes comentados y un metaanálisis reciente que da cuenta de disminuciones promedio de la PSAP (16.7 mmHg) y del CTOI (15.6%) similares a las obtenidos por nuestro grupo (15 mmHg y 20,6% respectivamente)³⁵. El uso del sistema EKOSonic® demostró ser un procedimiento seguro, que se puede realizar en poco tiempo (70 min en promedio), con escasa exposición a radiación (415 mGy) y sin riesgo de sangrado, incluso en aquel paciente sometido previamente a trombolisis sistémica. El objetivo de instalar al menos un catéter terapéutico se logró en todos los pacientes. Respecto al esquema trombolítico, optamos por el del estudio SEATTLE-2 debido a la baja incidencia de hemorragia intracerebral reportada y porque nos pareció más adecuado para la curva de aprendizaje de todo el equipo tratante.

Hay que destacar que se aprecia disparidad en el tiempo de toma de decisión respecto de la indicación de TLUS: 8 días para el paciente #1, 3 para el #2, 1 para el #3 y 4 para el paciente #4. Esto podría estar afectando los resultados hemodinámicos ya que, a mayor tiempo de evolución, mayor organización del trombo, menor probabilidad de recanalización y menor probabilidad de mejorar la función VD. Normalizar la relación VD/VI no solo es fundamental para evaluar el éxito de la reperfusión, este índice está además ampliamente validado como predictor de mortalidad a 30 días^{10,36,37}. A diferencia de los protocolos utilizados en los ensayos clínicos publicados, en nuestra práctica tratamos siempre de aspirar o fragmentar el trombo proximal previo a la instalación del catéter de TLUS. La fragmentación pudiera estar contribuyendo a sobreestimar los reales efectos del sistema EKOS®. En el estudio SEATTLE-II, si bien hay una disminución significativa de la relación VD/VI, esta no logra normalizarse. En nuestra serie, en cambio, 2 pacientes lo lograron. Uno de los riesgos de la fragmentación mecánica es la embolia hacia vasos no comprometidos, lo que se verificó en uno de los pacientes en que, coincidentemente, no se logró normalizar la relación VD/VI.

Se ha descrito que el CTOI $> 40\%$ logra identificar $> 90\%$ de los pacientes que desarrollarán dilatación de VD, sin embargo, su correlación con los niveles de PSAP ha resultado pobre. En esta serie, el CTOI promedio al ingreso fue de $73,1 \pm 6,5$; todos los pacientes

tenían hipertensión pulmonar y alteración basal de la relación VD/VI. Por otro lado, si bien una reducción cercana al 20% en la carga trombótica puede parecer escasa, esto fue suficiente para obtener beneficios al evaluar la dilatación VD, PSAP, biomarcadores y, particularmente la relación VD/VI. Este es un punto importante por considerar ya que el objetivo principal de la terapia mediada por catéter no es sólo disminuir la carga trombótica sino también cambiar el riesgo residual del paciente, es decir, disminuir la probabilidad de falla ventricular derecha y, potencialmente, el desarrollo de hipertensión pulmonar a largo plazo. Es por esta razón que la utilización de un índice que incorpore elementos de perfusión distal (oclusión total versus parcial de arterias afectadas) y no solo la ubicación de los émbolos como lo hace el score de Miller modificado para tomografía computada resulta más útil para evaluar este tipo de técnicas invasivas³¹.

La definición utilizada de TEP de riesgo intermedio (definición de la AHA) considera estabilidad hemodinámica y la presencia de parámetros de disfunción ventricular derecha, ya sea de imágenes o biomarcadores. Esto explica que se hayan incluido 2 pacientes (PAC#1 y PAC#4) con PESI 0, ya que ambos presentaban biomarcadores positivos. Por otra parte, si se utilizan los criterios más estrictos de la ESC, 2 de los pacientes resultan ser de riesgo intermedio-alto (PAC#2 y PAC#3). Esta diferencia en el riesgo basal pudiera influir en el impacto de la TLUS.

La presencia de biomarcadores elevados al ingreso – particularmente las troponinas – se ha asociado a peor pronóstico en la fase aguda del TEP^{10, 38}. Sin embargo, éstos no han sido estudiados para evaluar la respuesta a TLUS, por lo que utilizamos sólo los parámetros habi-

tuales de función VD según ecocardiograma o Angio-TAC pulmonar, que se han correlacionado directamente con aumento de mortalidad³⁷. Estudios recientes incluso han correlacionado la reversión precoz de la relación VD/VI post TLUS con la preservación de la función cardiovascular en el mediano plazo³⁹.

Finalmente, debemos recordar que esta estrategia debe ser integrada en el contexto de un conjunto de medidas que incluyen: el inicio precoz de la anticoagulación, oxigenoterapia o el uso de inótrópos/vasopresores cuando sea necesario. En cuanto a la decisión de optar por una alternativa invasiva, ésta debiera ser guiada por un “Grupo de Respuesta de TEP” (PERT, por su sigla en inglés) integrada por profesionales de distintas especialidades, como lo sugieren consensos recientes⁴⁰.

La principal limitación de este trabajo es que consiste en el registro de la experiencia de un centro, de modo que sus resultados son aún preliminares y no extrapolables a experiencias de otros centros del país. Por otro lado, se trata de un reporte de los resultados inmediatos y, por lo tanto, se desconoce si estos beneficios se mantendrán en el seguimiento o si se traducen en mejorías clínicas a largo plazo.

En conclusión, esta experiencia inicial con TLUS mostró esta es una terapia segura y efectiva en el manejo de TEP de riesgo intermedio, logrando una rápida disminución de la presión arterial pulmonar, la relación VD/VI y la carga trombótica. Los resultados perioratorios y a 30 días fueron comparables a los descritos en experiencias internacionales; sin embargo, aún se requieren estudios con mayor número de pacientes para confirmar los beneficios de esta técnica en nuestro medio.

Referencias

1. HEART DISEASE AND STROKE STATISTICS—2020 UPDATE: A Report From the American Heart Association. S Virani, A Alonso, E Benjamin, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. *Circulation* 2020; 141: e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations—United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61: 401–404.
3. RASKOB GE, ANGCHAIKUSIRI P, BLANCO AN, BULLER H, GALLUS A, HUNT BJ, et al., for the ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2014; 34: 2363–2371.

4. GIRI J. The evolving state of care for acute pulmonary embolism. *Intervent Cardiol Clin* 2018; 7: xv-xvi. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.10.002>.
5. SEPÚLVEDA P. Tromboembolismo Pulmonar. En: "Enfermedades Respiratorias. Capítulos Escogidos", 2019; pgs: 627-638. Editorial Iku. ISBN: 978-956-7936-40-3.
6. WANG C, ZHAI Z, YANG Y, WU Q, CHENG Z, LIANG L, et al; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 254-262.
7. JAFF MR, MCMURTRY MS, ARCHER SL, CUSHMAN M, GOLDEMBERG N, GOLDBERGER 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: 1788-1830.
8. MARTI C, JOHN G, KONSTANTINIDES S, COMBESCURE C, SANCHEZ O, LANKEIT M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605-614.
9. KEARON C, AKL E, ORNELAS J, BLAIVAS A, JIMÉNEZ D, BOUNAMEAUX H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352.
10. KONSTANTINIDES S, MEYER G, BECATTINI C, BUENO H, GEERSING GH, HARJOLA VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603.
11. 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: 2414-2421.
12. MEYER G, VICAUT E, DANAYS T, AGNELLI G, BECATTINI C, BEYER-WESTENDORF J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism (PEITHO). *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-1411.
13. KONSTANTINIDES S, BARCO S, LANKEIT M, MEYER G. Management of Pulmonary Embolism An Update. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 976-990.
14. NAKAMURA S, TAKANO H, KUBOTA Y, ASAI K, SHIMIZU W. Impact of the efficacy of thrombolytic therapy on the mortality of patients with acute submassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1086-1095.
15. KONSTANTINIDES S, VICAUT E, DANAYS T, BECATTINI C, BERTOLETTI L, BEYER-WESTENDORF J, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1536-1544.
16. SCHMITZ-RODE T, JANSSENS U, DUDA S, ERLEY CM, GÜNTHER RW. Massive Pulmonary Embolism: Percutaneous Emergency Treatment by Pigtail Rotation Catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 375-380.
17. MORI H, ISODA K, KIMURA T, AKITA K, ADACHI T. Mechanical clot fragmentation using a Swan-Ganz catheter is useful for acute massive pulmonary thromboembolism. *Journal of Cardiology Cases* 2014. 9: 94-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccase.2013.10.010>.
18. KUO W, BANERJEE A, KIM P, DEMARCO F, LEVY J. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results from a Prospective Multicenter Registry. *Chest* 2015; 148: 667-673.
19. BLOOMER T, EL-HAYEK G, MCDANIEL M, SANDVALL B, LIBERMAN H, DEVIREDDY C, et al. Safety of catheter-directed thrombolysis for massive and submassive pulmonary embolism: Results of a multicenter registry and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 754- 60.
20. WISSAM J, MCDANIEL C. Catheter-Based embolectomy for acute pulmonary embolism. Devices, technical considerations, risks and benefits. *Intervent Cardiol Clin* 2018; 7: 91-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccl.2017.08.003>.
21. GIRI J, SISTA A, WEINBERG I, KEARON C, KUMBHANI D, DESAI ND, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: Current status and principles for the development of novel evidence. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 140: e774-e801.
22. LIN P, ANNAMBHOTLA S, BECHARA C, ATHAMNEH H, WEAKLEY S, KOBAYASHI K, et al. Comparison of percutaneous ultrasound-accelerated thrombolysis versus catheter-directed thrombolysis in patients with massive pulmonary embolism. *Vascular* 2009; 17: S137-S147.
23. KUCHER N, BOEKSTEGERS P, MÜLLER OJ, KUPATT C, BEYER-WESTENDORF J, HEITZER T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism.

- lism. *Circulation* 2014; 129: 479-486.
24. PIAZZA G, HOHLFELDER B, JAFF M, OURIEL K, ENGELHARDT T, STERLING K, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2015; 8: 1382-92.
25. TAPSON VF, STERLING K, JONES N, ELDER M, TRIPATHY U, BROWER J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018; 11: 1401-1410.
26. <https://www.fda.gov/medical-devices/device-approvals-denials-and-clearances/510k-clearances>
27. FRANCIS C, BLINC A, LEE S, COX C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activators into clots. *Ultrasound in Med & Biol* 1995; 21: 419-424.
28. <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/thrombectomy-systems/ekosonic-endovascular-system.html>
29. AUJESKY D, OBROSKY DS, STONE RA, AUBLE TE, PERRIER A, CORNUZ J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046.
30. QANADLI S, HAJJAM M, VIELLARD-BARON A, JOSEPH T, MESUROLLE B, OLIVA V, et al. New CT Index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR* 2001; 176: 1415-1420.
31. BANKIER AA, JANATA K, FLEISCHMANN D, KREUZER S, MALLEK R, FROSSARD M, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism with spiral CT: evaluation of two modified angiographic scores and comparison with clinical data. *J Thorac Imaging* 1997; 12: 150-158.
32. KONSTANTINIDES S, VICAUT E, DANAYS T, BECATTINI C, BERTOLETTI L, BEYER-WESTENDORF J. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1536-1544.
33. KUO WT, GOULD MK, LOUIE JD, ROSENBERG JK, SZEDY, HOFMANN LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20:1431-1440
34. NAKAZAWA K, TAJIMA H, MURATA S, KUMITA SI, YAMAMOTO T, TANAKA K. Catheter fragmentation of acute massive pulmonary thromboembolism: distal embolisation and pulmonary arterial pressure elevation. *Br J Radiol*. 2008; 81: 848-854.
35. PEI, D, LIU J, YAQOOB M, AHMAD W, BANDEALI S, HAMZEHI I et al. Meta-Analysis of Catheter Directed Ultrasound-Assisted Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2019; 124: 1470-1477.
36. CHAE EJ, SEO, JB, JANG YM, KRAUSS B, LEE CW, LEE HJ, et al. Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism: Pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter ratio *American Journal of Roentgenology* 2010; 194: 604-610.
37. FREMONT B, PACOURET G, JACOBI D, PUGLISI R, CHARBONNIER B, DE LABRIOLLE A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008; 133: 358-362.
38. KAEBERICH A, SEEGER V, JIMENEZ D, KOSTRUBIEC M, DELLAS C, HASENFUSS G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015; 45:132-1331.
39. KNOX M, LANGHOLZ D, BERJAOUI W AND LENORA EBERHART. Preservation of Cardiopulmonary Function in Patients Treated with Ultrasound-Accelerated Thrombolysis in the Setting of Submassive Pulmonary Embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 734-741.
40. RIVERA-LEBRON B, MCDANIEL M, AHRAR K, ALRIFAI A, DUDZINSKI D, FANOLA C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25:1076029619853037.