

Trombólisis acelerada por ultrasonido. Experiencia inicial en pacientes con contraindicación para trombólisis sistémica

Caso clínico
Vol. 61
Número 3

Ultrasound-accelerated thrombolysis. Initial experience in patients with contraindications to systemic thrombolysis

Gustavo Inzunza-Cervantes^{1a}, Daniel Velarde-Pérez^{1b}, José Hernando Saldaña-García^{2c}, Gabriela Espinoza-Escobar^{1d}, Felipe de Jesús Velázquez-Mejía^{1e}

Resumen

Introducción: la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una entidad compleja y potencialmente mortal, de curso clínico variable, considerada como la tercera causa cardiovascular de muerte. Su manejo varía de acuerdo con el riesgo estratificado desde anticoagulación hasta terapia de reperfusión, por lo que se sugiere como estrategia de primera elección la trombólisis sistémica; sin embargo, en un grupo amplio de pacientes su empleo estará contraindicado, desaconsejado o habrá fallado y se recomendarán como opciones en tales casos terapias endovasculares o embolectomía quirúrgica. A partir de la presentación de 3 casos clínicos y una revisión de la literatura, buscamos comunicar nuestra experiencia inicial en el uso de trombólisis acelerada por ultrasonido con sistema EKOS e indagar elementos claves para su entendimiento y aplicación.

Caso clínico: se discuten los casos de 3 pacientes con TEP aguda de riesgo alto e intermedio con contraindicaciones para la trombólisis sistémica, llevados a terapia de trombólisis acelerada por ultrasonido, los cuales presentaron adecuada evolución clínica y hemodinámica a corto plazo, y lograron una rápida disminución de la presión arterial pulmonar sistólica y media, mejoría de función ventricular derecha y reducción de la carga trombótica.

Conclusión: la trombólisis acelerada por ultrasonido es una terapia fármaco-mecánica novedosa que combina la emisión de ondas ultrasónicas con la infusión de un agente trombolítico local, estrategia que según diferentes ensayos y registros clínicos presenta una alta tasa de éxito y un buen perfil de seguridad.

Abstract

Background: acute pulmonary embolism (APE) is a complex and potentially deadly entity, with a variable clinical course, considered the third cardiovascular cause of death. Its management varies according to the stratified risk from anticoagulation to reperfusion therapy, suggesting systemic thrombolysis as a first-choice strategy; however, in a large group of patients their use will be contraindicated, discouraged or will have failed, thus recommending as options in such cases endovascular therapies or surgical embolectomy. With the presentation of 3 clinical cases and a review of the literature, we seek to communicate our initial experience in the use of ultrasound-accelerated thrombolysis with the EKOS system and to investigate key elements for its understanding and application.

Clinical cases: the cases of 3 patients with APE of high and intermediate risk with contraindications for systemic thrombolysis taken to accelerated thrombolysis therapy by ultrasound are discussed. They presented adequate clinical and hemodynamic evolution in the short term, achieving a rapid decrease in thrombolysis, systolic and mean pulmonary arterial pressure, improvement of right ventricular function and reduction of thrombotic burden.

Conclusion: Ultrasound-accelerated thrombolysis is a novel pharmacomechanical therapy that combines the emission of ultrasonic waves with the infusion of a local thrombolytic agent, a strategy that, according to different trials and clinical registries, has a high success rate and a good safety profile.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noroeste, Hospital de Especialidades No. 2 "Luis Donaldo Colosio Murrieta", Servicio de Cardiología. Ciudad Obregón, Sonora, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noroeste, Hospital de Especialidades No. 2 "Luis Donaldo Colosio Murrieta", Servicio de Cardiología Intervencionista. Ciudad Obregón, Sonora, México

ORCID: [0000-0002-0038-6068^a](#), [0000-0001-5031-3214^b](#), [0000-0002-7131-7799^c](#), [0000-0001-6166-7368^d](#), [0000-0002-2157-6135^e](#)

Palabras clave

Tromboembolia Pulmonar
Trombólisis Terapéutica
Trombólisis Acelerada por Ultrasonido



Keywords

Pulmonary Embolism
Therapeutic Thrombolysis
Ultrasound-Accelerated Thrombolysis

Fecha de recibido: 30/08/2022

Fecha de aceptado: 22/09/2022

Comunicación con:

Gustavo Inzunza Cervantes
 gusinzunza@live.com.mx
 66 7191 9895

Cómo citar este artículo: Inzunza-Cervantes G, Velarde-Pérez D, Saldaña-García JH, Espinoza-Escobar G, Velázquez-Mejía FJ. Trombólisis acelerada por ultrasonido. Experiencia inicial en pacientes con contraindicación para trombólisis sistémica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(3):370-9.

Introducción

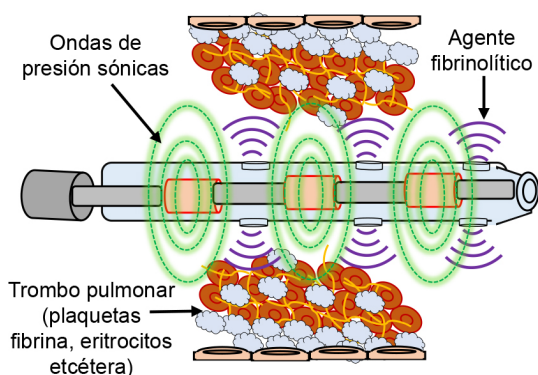
La tromboembolia pulmonar (TEP) aguda es una entidad compleja y potencialmente mortal, de curso clínico variable, considerada como la tercera causa cardiovascular de muerte después del infarto de miocardio (IM) y la enfermedad vascular cerebral (EVC). Representa un desafío clínico actual, a pesar de los múltiples avances obtenidos en las últimas décadas.¹

Su abordaje demanda un adecuado conocimiento del sustrato fisiopatológico y un temprano diagnóstico, seguido de una estratificación inicial que permita determinar la estrategia terapéutica requerida.^{1,2}

En pacientes de bajo riesgo, el tratamiento con anticoagulación se considera la estrategia inicial; sin embargo, en pacientes de alto riesgo y en casos seleccionados de riesgo intermedio debe evaluarse el riesgo/beneficio de una terapia de reperfusión, y se recomienda por las guías actuales como tratamiento agudo de primera elección el uso de la trombólisis sistémica, pero en un grupo amplio de pacientes su empleo estará contraindicado, desaconsejado o habrá fallado, por lo que en tales casos se recomendarán como opciones terapias endovasculares o embolectomía quirúrgica.²

Entre las terapias endovasculares, diferentes estudios han evidenciado el beneficio de la trombólisis acelerada por ultrasonido; se trata de una terapia fármaco-mecánica mínimamente invasiva, aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2014 en pacientes con TEP aguda de riesgo alto e intermedio. Esta intervención combina de manera simultánea la emisión de ondas ultrasónicas y la infusión local y continua a nivel pulmonar de un agente fibrinolítico (figura 1).³

Figura 1 Trombólisis acelerada por ultrasonido



Terapia fármaco-mecánica que combina de manera simultánea la emisión de ondas ultrasónicas y la infusión local y continua a nivel pulmonar de un agente fibrinolítico mediante un catéter que contiene múltiples orificios laterales

A partir de la presente serie de casos clínicos, buscamos comunicar nuestra experiencia inicial en el uso de trombólisis acelerada por ultrasonido con sistema endovascular Ekosonic (EKOS) en tres pacientes con TEP aguda de riesgo alto e intermedio con contraindicaciones para la trombólisis sistémica, atendidos en el Servicio de Cardiología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Ciudad Obregón, Sonora. Asimismo debatimos el rol actual de la terapia endovascular en la TEP aguda partiendo desde sus generalidades, indicaciones, mecanismos de acción, ensayos clínicos publicados y recomendaciones actuales de las diferentes guías internacionales.

Casos clínicos

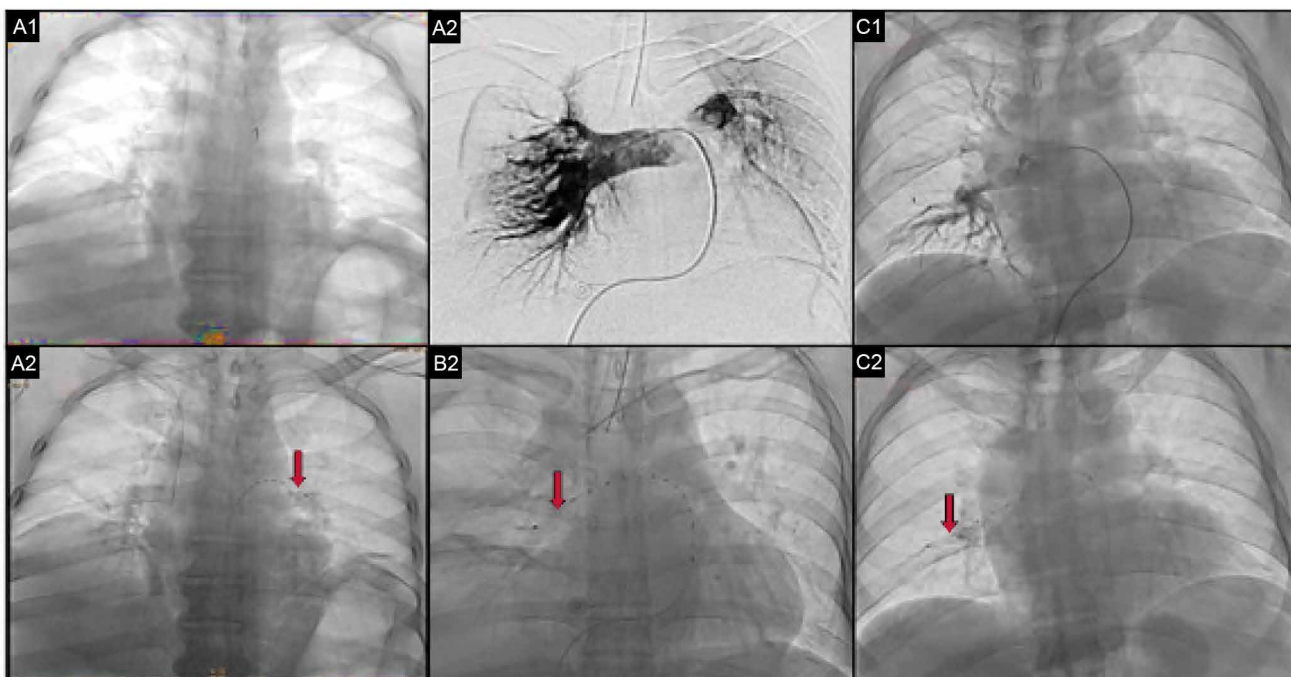
Caso clínico 1

Hombre de 62 años, con factores de riesgo cardiovascular: vida sedentaria, dieta aterogénica, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica, el cual en su posquirúrgico de cirugía laparoscópica de destechamiento de quiste renal por urología presentó cuadro clínico de trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo, asociada a compromiso vascular transitorio, seguido de compromiso respiratorio y hemodinámico persistente con descenso de cifras tensionales más de 40 mmHg respecto al basal e hipoxemia, por lo que requirió oxígeno suplementario. Su electrocardiograma (ECG) presentó taquicardia sinusal y patrón S1-Q3-T3, estudios de laboratorios con niveles de dímero D altos (1500 ng/dL). Por sospecha de TEP aguda, se solicitó ANGIOTAC pulmonar, que reportó TEP izquierda. En la figura 2 el ecocardiograma del paciente presenta disfunción ventricular derecha (DVD), signo de McConnell, signo de 60/60, relación VD/VI de 1.2. Debido a su riesgo alto se decidió reperfusión y ante contraindicación para trombólisis sistémica se optó por trombólisis acelerada por ultrasonido EKOS 1 mg/h de t-PA durante 24 y heparina 1000 UI/24 horas, con posterior estabilidad hemodinámica, mejoría de PAS, adecuados índices gasométricos, gracias a lo cual se logró el retiro del oxígeno suplementario y hubo una mejoría de la función ventricular derecha. El paciente fue egresado a Medicina Interna, donde continuó con cuidados posquirúrgicos y esquema de antibioticoterapia. Ante su adecuada evolución fue egresado (cuadro I).

Caso clínico 2

Mujer de 40 años, sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos relevantes, la cual, posterior a deterioro neurológico y respiratorio que requirió ventila-

Figura 2 Tres casos de angiografías pulmonares



Caso 1: A1: catéter angiográfico previo a la angiografía pulmonar selectiva izquierda. A2: Catéter EKOS visto por fluoroscopia dirigido a arteria pulmonar izquierda. Caso 2: B1: angiografía pulmonar previa al tratamiento en proyección anteroposterior. Se observa una imagen nebulosa correspondiente a un defecto de la perfusión en la rama principal derecha. B2: catéter EKOS en fluoroscopia arteria pulmonar derecha. Caso 3: C1: angiografía pulmonar con oclusión embólica masiva de la arteria pulmonar derecha. C2: catéter EKOS en fluoroscopia arteria pulmonar derecha

ción mecánica, presentó enfermedad cerebrovascular de tipo hemorrágico supratentorial secundaria a aneurisma de la arteria cerebral media derecha, que se trató con nimodipino; se le hizo angiografía cerebral sin que se lograra embolización; la paciente presentó foco infeccioso respiratorio con buena respuesta a antibioticoterapia y ante mejoría clínica se logró extubación exitosa; sin embargo, se sobreagregó evento de TEP agudo, manifestado como deterioro hemodinámico súbito, desaturación, hipotensión y taquicardia sinusal, el cual requirió manejo avanzado de vía aérea y apoyo vasopresor. Su ecocardiograma presentó DVD, signo de McConnell y signo de 60/60. Debido a su riesgo alto, se decidió hacer reperfusión y ante contraindicación para trombólisis sistémica, se optó por trombólisis acelerada por ultrasonido con EKOS a infusión a 1 mg/h de t-PA durante 24 y heparina 1000 UI/24 horas. Posterior a la intervención se evidenció estabilidad hemodinámica, mejoría de PAS; se retiró el apoyo vasopresor, hubo adecuados índices gasométricos, mejoría de la función ventricular derecha con reducción de la PSAP y PMAP. Días después la paciente fue sometida a intervención de clipaje de aneurisma y 48 horas más tarde se logró su extubación exitosa. La paciente ingresó a Medicina Interna, donde continuó con adecuada evolución, por lo que se decidió su egreso

de hospital a hospital para continuar con su rehabilitación y manejo de antibioticoterapia.

Caso clínico 3

Hombre de 43 años, con factores de riesgo cardiovascular: dieta aterogénica, vida sedentaria, hipertensión arterial sistémica, EVC de 3 años con secuela de afasia y hemiparesia izquierda, trombosis venosa profunda de miembro pélvico inferior de un año en tratamiento con acenocumarina tabletas de 4 mg, media tableta cada 24 horas. Su padecimiento comenzó con descontrol hipertensivo, hipoxemia y taquicardia, por lo que requirió oxígeno suplementario con mascarilla reservorio. El paciente fue protocolizado con angioTAC pulmonar, lo cual evidenció trombosis de arterias pulmonares. Su ECG presentó taquicardia y signo de McGinn-White, elevación del dímero de 5685.00 ng/mL, troponina I de 10 ng/mL y BNP-proB 2,000 pg/ml, ECO TT con PMAP de 45 mmHg y signo de McConnell, con evidencia de trombo en arteria pulmonar derecha de 28 mm y en arteria pulmonar izquierda de 31 mm. Al considerarse TEP de riesgo intermedio, se optó por terapia de reperfusión con trombólisis acelerada por ultrasonido a 1 mg/h de

Cuadro I Casos clínicos, resumen del estado hemodinámico y evolución de los tres casos presentados con TEP aguda

Score TEP	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Caso clínico 3
	Alto riesgo/masiva	Alto riesgo/masiva	Riesgo intermedio/submasiva
Intervención	Trombólisis acelerada por ultrasonido EKOS 1 mg/h de t-PA durante 24 y heparina 1000 UI/24 horas	Trombólisis acelerada por ultrasonido EKOS 1 mg/h de t-PA durante 24 y heparina 1000 UI/24 horas	Trombólisis acelerada por ultrasonido EKOS 1 mg/h de t-PA durante 24 y heparina 1000 UI/24 horas
Eficacia: Parámetros pre- y postintervención (24 a 48 horas)			
PAS	95 a 130 mmHg	70 a 102 mmHg	110 a 120
SO ₂	84 % a 95%	74 a 95%	94 a 95%
O ₂ suplementario	Inicial; posterior retiro	VM AC: posterior extubación	Sin requerimiento
Vasopresores/inotrópicos	Levosimendán 0.1 mg/kg 24 horas	Norepinefrina	Sin requerimiento
TAPSE	18 a 20 mm	22 a 24 mm	21 mm
S tisular	14 a 13.7 m/s	11 a 14 m/s	10 a 13 m/s
CAF	45 % a 50%	37 a 41%	35 a 47%
FEVI	63%	52%	60%
Gasto cardíaco	7.1 a 9.1 L	6 a 8.4 L/min	4 a 5 L/min
RVS	1872 a 2458 dinas/seg/cm ²	600 a 1100 dinas/seg/cm ²	940 1500 dinas/seg/cm ²
Relación VD/VI	1.2 a 1.6	1.5 a 1.1	1 a 0.7
PSAP	58 a 50 mmHg	55 a 43 mmHg	51 a 39 mmHg
PMAP	31 a 25 mmHg	32 a 28 mmHg	31 a 21 mmHg
Seguridad			
Eventos peri o posteriores al procedimiento	No	No	No
Sangrado	No	No	No
Evolución	Mejoría clínica, manejo ambulatorio	Mejoría clínica, traslado hospital a hospital	Mejoría clínica, manejo ambulatorio

TEP: tromboembolia pulmonar; EKOS: sistema endovascular EKOSONIC; tPA: activador tisular del plasminógeno; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PMAP: presión media de la arteria pulmonar

t-PA durante 24 y heparina 1000 UI/24 horas, sin complicaciones peri o post procedimiento. Al presentar adecuada evolución, se le retiró el oxígeno suplementario y tuvo mejoría de parámetros ecocardiográficos. Fue egresado a piso de Cardiología, donde se reinstauró anticoagulación con acenocumarina tableta de 4 mg, media tableta (2 mg) cada 24 horas. Se logró INR en metas y se decidió su egreso con seguimiento en Consulta Externa de Cardiología.

Discusión

La TEP es un evento potencialmente mortal asociado con una alta morbilidad y mortalidad, con más de 100,000 muertes por año en todo el mundo y una mortalidad aguda entre 7 y 11%, con una tasa de incidencia de 50 a 170

casos por 100,000 habitantes en Europa y Estados Unidos; se incrementa 8 veces en adultos mayores de 80 años.⁴ Constituye la tercera causa cardiovascular de muerte después del infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular, así como la principal causa de hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha. Esta situación ha llevado a múltiples líneas de investigación, enfoques terapéuticos y desarrollo de equipos multidisciplinarios (equipos de resuesta en embolia de pulmón PERT).^{1,5}

La TEP se puede definir como el bloqueo de las arterias pulmonares o de sus ramas con material embólico (ya sea aire, grasa, líquido amniótico o un trombo), el cual se origina en otra parte del cuerpo. La etiología más común es la embolización de un trombo de las venas profundas de las extremidades inferiores.^{6,7}

La presentación y el cuadro clínico pueden variar, desde disnea hasta muerte súbita cardiaca. Su abordaje demanda un temprano diagnóstico a partir de hallazgos clínicos, *scores* de riesgo, alteraciones electrocardiográficas (lo más frecuente es la taquicardia y en algunos casos está presente el complejo de McGinn-White, S1Q3T32, como en dos de los casos presentados), medición de biomarcadores cardíacos y estudios de imagen (ecocardiograma, angiotomografía o angiografía pulmonar), además de una estratificación inicial que permita determinar la estrategia terapéutica requerida.^{7,8}

Estratificación del riesgo

Como lo evidenciado en los casos presentados, la estratificación de riesgo es un pilar fundamental para definir el tratamiento de la TEP aguda; los pacientes de bajo riesgo y la mayoría dentro del riesgo intermedio se beneficiarán únicamente con la anticoagulación, mientras que en los casos de mayor severidad deberán valorarse estrategias más agresivas y se deberá considerar el riesgo/beneficio de la terapia de reperfusión.^{8,9}

Los *scores* de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/American Heart Association (AHA) son los más difundidos; comparten múltiples puntos en común y diferencian las siguientes 3 categorías: riesgo masivo (AHA) o alto riesgo (ESC), riesgo submasivo (AHA) o riesgo intermedio (ESC) y riesgo no masivo o bajo riesgo (ESC/AHA).^{4,9}

Actualmente la estrategia terapéutica de reperfusión de la TEP aguda se orienta a dos enfoques principales: tratamientos con fármacos trombolíticos de forma sistémica (más común) o local (directamente en la arteria pulmonar) y la eliminación mecánica mediante embolectomía pulmonar quirúrgica o técnicas endovasculares.^{2,3,5}

Recomendaciones terapéuticas según guías internacionales

Las estrategias terapéuticas emitidas por las diferentes guías convergen en la mayoría de sus recomendaciones. El Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda como la primera opción ante la TEP masiva la trombólisis sistémica, indicación clase IIa (beneficio significativamente mayor que riesgo). Las pautas actuales de la AHA ante la TEP masiva tienen una recomendación clase IIa y para TEP submasiva recomendación clase IIb (beneficio más que riesgo). La ESC en TEP de riesgo alto emiten una recomendación Ib (beneficio y utilidad comprobada) para trombólisis sistémica e indicación Ic de embolectomía pulmonar quirúrgica o IIa para el tratamiento percutáneo dirigido por

catéter en caso de contraindicación o fracaso de la trombólisis sistémica, y en caso de TEP riesgo intermedio con deterioro hemodinámico indicación Ib para trombólisis sistémica o como alternativa en caso de contraindicación o fracaso, embolectomía pulmonar quirúrgica o tratamiento percutáneo dirigido por catéter, indicación IIa.⁴

Panorama actual de las terapias endovasculares

Diversos regímenes de tratamiento endovascular (trombólisis local, trombectomía mecánica y fármaco-mecánica) han sido evaluados como alternativa a la reperfusión con trombólisis sistémica, lo cual permite eliminar o reducir las dosis de los agentes fibrinolíticos y reduce así el riesgo hemorrágico. La trombectomía percutánea mecánica incluye la eliminación del trombo de la circulación pulmonar por aspiración (catéter de succión), fragmentación (catéter-balón de angioplastia o con el catéter rotatorio de «cola de cochino») y la maceración (trombectomía hidrodinámica). La trombólisis local asistida por catéter se refiere a la infusión de algún agente fibrinolítico directo y específicamente al trombo en la arteria pulmonar mediante un catéter.^{10,11}

El uso de trombólisis local sola o en combinación con trombectomía mecánica (fármaco-mecánica) logra una concentración local más alta de agentes fibrinolíticos y por tanto dosis menores (tPA 24 mg durante 12 horas) o en la trombólisis asistida por ultrasonido con EKOS (entre 4 y 12 mg por pulmón de 2 a 6 horas) que la trombólisis sistémica (100 mg durante 2 horas). Este aspecto es de relevancia en la decisión de reperfusión de nuestros casos, los cuales tenían un riesgo hemorrágico elevado de llevarse a trombólisis sistémica, estrategia en la cual las tasas hemorrágicas mayores van desde el 7 al 12%, resultado de una distribución descontrolada, en comparación con la trombólisis asistida por ultrasonido, en la cual la hemorragia mayormente reportada es inferior al 1%.^{10,12} Asimismo, se ha informado que a pesar de las recomendaciones de las guías internacionales, la trombólisis sistémica está infrutilizada y retenida en hasta el 68% de los pacientes elegibles, en su mayoría debido a problemas de hemorragia, incomodidad con el uso, contraindicaciones para la trombólisis sistémica y el advenimiento de las técnicas percutáneas.^{3,13,14}

Trombólisis asistida por ultrasonido con EKOS

La trombólisis asistida por ultrasonido con EKOS es una terapia dirigida por catéter que combina la trombectomía mecánica con la trombólisis local; se considera una tera-

pia fármaco-mecánica que incorpora en el catéter múltiples transductores pequeños de ultrasonido que generan ondas de sonido de baja y alta frecuencia (2 MHz) que mediante microtransmisión inducida por cavitación (formación de microburbujas que implosionan y generan ondas de choque) genera energía mecánica (dispersión lítica) que impacta el trombo circundante y lo fragmenta, además de que altera su arquitectura, pues disocia los puentes de fibrina mediante la desagregación reversible del fibrinógeno no reticulado, con lo que facilita la llegada del trombolítico al interior del trombo e incrementa el área superficial del coágulo al desenrollar la fibrina (sonotrombólisis intravascular). Como resultado, los sitios receptores de plasminógeno entran en contacto con el agente fibrinolítico y generan la degradación de los puentes de fibrina (figura 3).^{10,15,16,17}

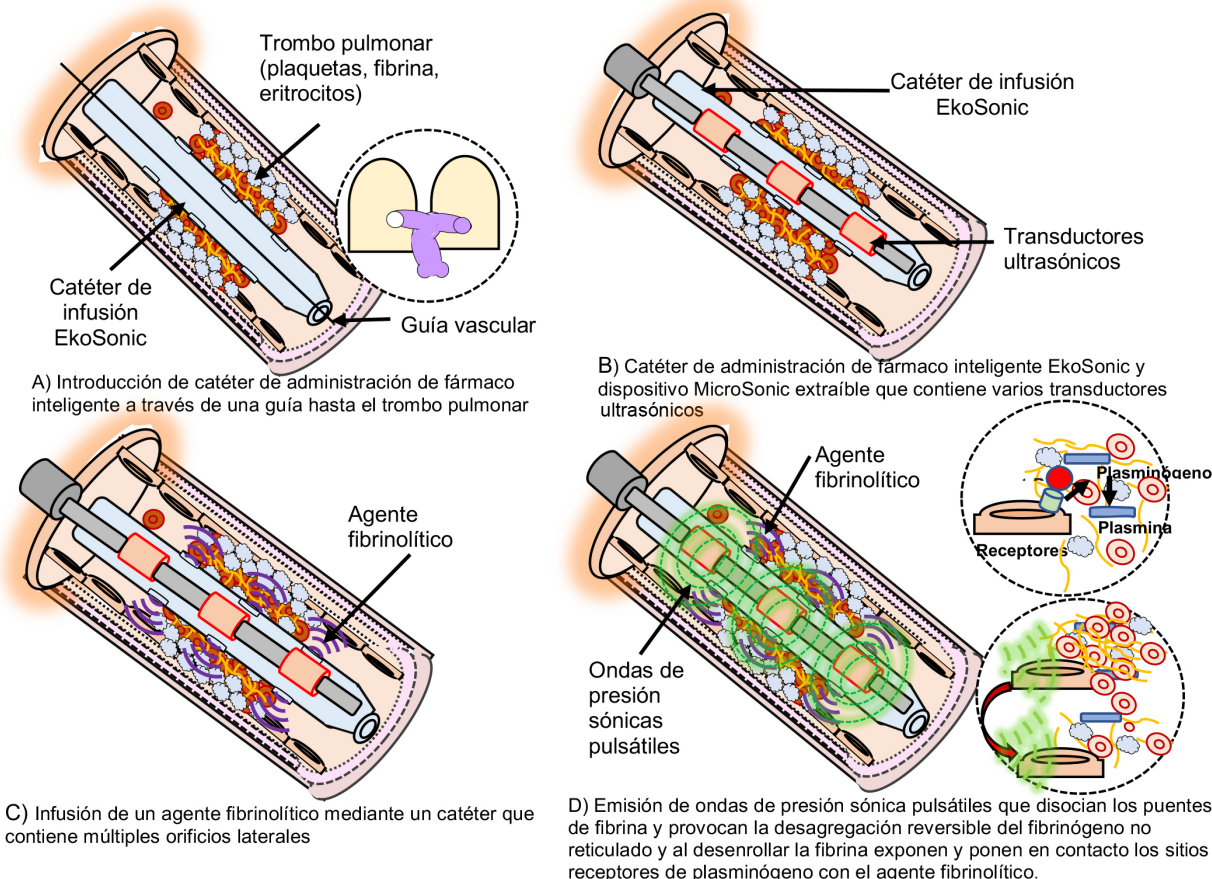
Este sistema endovascular EkoSonic consta de tres componentes: un catéter de administración de fármacos inteligente, un dispositivo MicroSonic extraíble que contiene varios transductores ultrasónicos pequeños distribuidos por la zona de tratamiento y la unidad de control EkoSonic.^{10,15}

Evidencia clínica del sistema endovascular EkoSonic

Diversos ensayos y registros clínicos respaldan la factibilidad, seguridad y la eficacia a corto plazo de la trombólisis acelerada por ultrasonido; sin embargo, a la fecha ninguno se ha comparado contra la trombólisis sistémica.¹⁸ En el ensayo ULTIMA (*Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism*), publicado en 2014, se demostró la superioridad de la trombólisis acelerada por ultrasonido al tratamiento anti-coagulante en pacientes con TEP de riesgo intermedio, sin un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas (cuadro II).^{8,18}

En 2015 el ensayo SEATTLE II (*A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism*) demostró que la fibrinólisis en dosis bajas, dirigida por catéter y facilitada por ultrasonido disminuyó la dilatación del VD, redujo la hipertensión pulmonar, disminuyó la carga anatómica del trombo, con lo que minimizó los eventos de hemorragia intracraneal en pacientes con TEP aguda masiva y submasiva.¹⁹

Figura 3 Mecanismo de acción del Sistema endovascular EKOS



En 2018, el estudio OPTALYSE PE (*Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism*) demostró que el uso de esquemas abreviados y con menor dosis total de r-tPA (4 mg/

pulmón en 2 horas, 4 mg/pulmón en 4 horas) son tan eficaces como las dosis altas (ejemplo: 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.²⁰

Cuadro II Ensayos clínicos de trombólisis acelerada por ultrasonido

Ensayo clínico	Última	SEATTLE II	OPTALYSE PE
Intervención	Dos brazos: Trombólisis acelerada por ultrasonido EkoSonic dosis 10 mgs rTPA/pulmón en 15 hrs + HNF HNF (bolo de 80 UI kg/h e infusión de 18 UI kg/h)	Un solo brazo (1 mg/h de t-PA durante 24 con un catéter unilateral o 1 mg/h/catéter en 12 h con catéteres bilaterales)	Brazo 1 (4 mg de tPA /pulmón/2 h). Brazo 2 (4 mg de tPA /pulmón/4 h). Brazo 3 (6 de tPA mg/pulmón/6 h) Brazo 4 (12 mg de tPA /pulmón/6 h)
Fecha de reclutamiento	2010 a 2013	2012 a 2013	2017 a 2018
Fecha de publicación	2014	2015	2018
Muestra	59	150	101
Objetivo primario	Investigar si un régimen estandarizado de trombólisis acelerada por ultrasonido EkoSonic durante 15 horas (máximo 20 mg) es superior a la anticoagulación sola en la reversión de la dilatación del VD	Evaluar la seguridad y la eficacia de la fibrinólisis de dosis baja, dirigida por catéter y facilitada por ultrasonido	Determinar la dosis óptima más baja del tPA y la duración del suministro mediante trombólisis dirigida por catéter facilitada por ultrasonido
Criterios de inclusión	TEP aguda sintomática de riesgo intermedio	TEP aguda de riesgo alto e intermedio	TEP aguda de riesgo intermedio hemodinámicamente estables
Criterios de exclusión	TEP con más de 14 días de inicio de síntomas, uso de trombolítico 4 días previos, plaquetas < 100.000/ml, creatinina > 2 mg/d, historia de TCE, malformación arteriovenosa, hemorragia gastrointestinal 3 meses previos, reanimación cardiopulmonar, cirugía, trauma o intervención previa en últimos 10 días	EVC, TCE o patología intracraneal activa dentro de 12 meses, cirugía mayor dentro de los 7 días, PAS < 80 mm Hg o uso de vasopresores, HTC < 30%, plaquetas < 100.000/ml, creatinina > 2 mg/d	EVC o TCE dentro de un año, reciente sangrado activo de un órgano principal dentro de 1 mes, cirugía mayor dentro de los 7 días de la selección, PAS < 90 mm Hg o uso de vasopresores, HTC < 30%, plaquetas < 100.000/ml, creatinina fuera del rango normal, cáncer activo
Resultado objetivo primario (eficacia)	Reducción de la relación entre el diámetro VD/VI 0.3 vs 0.03, $p < 0.0001$ Reducción de la PSAP de -12.3 mmHg respecto basal, $p < 0.001$	Reducción de la relación entre el diámetro VD/VI -0.42; $p < 0.0001$ Reducción de la PSAP de -14 mmHg respecto a la basal, $p < 0.0001$ Reducción carga de coágulos acorde índice de Miller modificado -6.6, $p < 0.0001$	La reducción de la relación entre el diámetro del VD/VI para los cuatro brazos varió desde 0.27 a 0.51 con $p < 0.0001$ a 0.0013
Seguridad	Sin eventos de hemorragia mayor	Hemorragia mayor en el 10%, hemorragia intracraneal 0%	La hemorragia mayor ocurrió en 4%, 2% con dosis de 12 mg de tPA, 1% con 6 mgs, 1% con 4 mg/pulmón a 4 horas
Consideraciones	La trombólisis acelerada por ultrasonido es superior al tratamiento anticoagulante en mejorar la función del VD y PSAP, sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas	La trombólisis acelerada por ultrasonido disminuyó la dilatación del VD, redujo la hipertensión pulmonar, disminuyó la carga anatómica del trombo y minimizó la hemorragia intracraneal	Una duración de entrega más corta y una dosis más baja de tPA se asoció con una función VD mejorada y una carga de coágulos reducida en presencia de baja tasa de hemorragia mayor

Limitantes y perspectivas futuras de la trombólisis asistida por ultrasonido

Si bien en los últimos años la evolución de los diversos métodos de administración de ultrasonido para la sonotrombólisis ha permitido una administración más eficiente de energía acústica, mejor control de frecuencia y reducción del calentamiento hasta llegar a ser insignificante, la tasa lítica sigue siendo dependiente de la dosis total de agente trombolítico administrado, debido a que el ultrasonido no puede disolver el trombo por sí mismo, debido a su baja potencia acústica. En respuesta a estas limitantes y debido a la necesidad de mejorar la eficacia y la seguridad de esta técnica endovascular, se ha desarrollado un nuevo enfoque de sonotrombólisis mejorada con microburbujas cargadas de fármaco dirigidas a fibrina, el cual presenta, según resultados preliminares, una mayor seguridad y eficacia, y permite reducir la dosis de agentes trombolíticos.^{21,22}

Conclusión

La trombólisis acelerada por ultrasonido es una estrategia terapéutica novedosa en el tratamiento de tromboem-

bolismo pulmonar agudo, en especial en situaciones en las que la trombólisis sistémica este contraindicada, desaconsejada o habrá fallado; de acuerdo con los diferentes ensayos clínicos y registros, presenta buena tasa de éxito y baja mortalidad, con un perfil de seguridad comprobado al tomar en cuenta su baja tasa de hemorragias relacionadas con el procedimiento (cuadro III, el cual se presenta después de las referencias).

Esta experiencia inicial ejemplifica el uso ideal de la trombólisis acelerada por ultrasonido en tres pacientes con TEP de riesgo alto y riesgo intermedio que presentaban contraindicación para trombólisis sistémica, los cuales presentaron adecuada evolución clínica y hemodinámica a corto plazo, tuvieron una rápida disminución de la presión arterial pulmonar sistólica y media, mejoría de función ventricular derecha y reducción de la carga trombótica. Hay que resaltar la adecuada estratificación del riesgo, lo cual generó una oportuna y adecuada estrategia terapéutica.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Hameau R, Quiralta J, Fernández R, Huete A, Verdejo H et al. Ekkos Scielo. *Rev Chil Cardiol.* 2020;39(2):133-46.
- Sag S, Nas OF, Kaderli AA, Ozdemir B, Baran İ, Erdoğan C, et al. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis may be life-saving in patients with massive pulmonary embolism after failed systemic thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(3):322-8.
- Rawal A, Ardeshtna D, Hesterberg K, Cave B, Ibebuogu UN, Khouzam RN. Is there an optimal "door to cath time" in the treatment of acute pulmonary embolism with catheter-directed thrombolysis? *Ann Transl Med.* 2019;7(17):419.
- Stavros DT, Konstantinides V, Grecia A, Espan B, Meyer G, Italia CB, et al. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Española Cardiol.* 2020;73(6):497.e1-497.e58.
- De Gregorio MA, Guirola JA, Lahuerta C, Serrano C, Figueredo AL, Kuo WT. Interventional radiology treatment for pulmonary embolism. *World J Radiol.* 2017;9(7):295.
- García MJ. Endovascular Management of Acute Pulmonary Embolism Using the Ultrasound-Enhanced EkoSonic System. *Semin Intervent Radiol.* 2015;32(4):384-7.
- Khan K, Yamamura D, Vargas C, Alexander T, Surani SR. The Role of EkoSonic Endovascular System or EKOS® in Pulmonary Embolism. *Cureus.* 2019;11(12).
- Escutia-Cuevas HH, Alcántara-Meléndez MA, Fuentes-Espinosa PM, Orozco-Guerra G, Rentería-Valencia AD, Rivas-Gálvez RE, et al. Ultrasound-assisted catheter-directed low-dose thrombolysis for acute pulmonary embolism. Case report. *Arch Cardiol Mex.* 2019;89(3):283-7.
- Ucar EY. Update on thrombolytic therapy in acute pulmonary thromboembolism. *Eurasian J Med.* 2019;51(2):185-9.
- Nelson SM, Craig SH. Ekosonic Endovascular System (EKOS) in a trauma patient with intracranial bleed, recent major surgery, and massive pulmonary embolus: A case report. *Radiol Case Reports* 2018;13(1):156-60. doi: 10.1016/j.radcr.2017.10.005
- Doheny C, Gonzalez L, Duchman SM, Varon J, Bechara CF, Cheung M, et al. Echocardiographic assessment with right ventricular function improvement following ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolytic therapy in submassive pulmonary embolism. *Vascular.* 2018;26(3):271-7.
- Abou Ali AN, Liang NL, Chaer RA, Avgerinos ED. Catheter Interventions for Pulmonary Embolism: Are They Really that Safe? *Am J Cardiol.* 2016;118(2):307-8.
- Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Zonzin P, Ramesh D, Roncon L. Thrombolysis in hemodynamically unstable patients: still underused: a review based on multicenter prospective registries on acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48(2):323-30. doi: 10.1007/s11239-019-01867-0
- Lin DSH, Lin YS, Wu CK, Lin HH, Lee JK. Midterm prognosis of patients with pulmonary embolism receiving catheter-directed thrombolysis or systemic thrombolysis: A nationwide population-based study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019296. doi: 10.1161/JAHA.120.019296
- Shammas NW, Padaria R, Ahuja G. Ultrasound-assisted lysis using recombinant tissue plasminogen activator and the EKOS ekosonic endovascular system for treating right atrial thrombus and massive pulmonary embolism: A case study. *Phlebology.* 2015;30(10):739-43.
- Kolkailah AA, Hirji S, Piazza G, Ejiqfor JI, Ramirez Del Val F, Lee J, et al. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-

- directed thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism. *J Card Surg.* 2018;33(5):252-9.
17. Castillo-Perez M, Jerjes-Sánchez C, Rodríguez D, Paredes-Vazquez JG, Pannefleck J, Vazquez-Guajardo M. Clinical outcomes of very elderly patients treated with ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):260-71. doi: 10.1007/s11239-021-02409-3
 18. 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. *Circulation.* 2014;129(4):479-86.
 19. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, 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. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382-92.
 20. 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. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1401-10. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008
 21. Wang Z, Pan Y, Huang H, Zhang Y, Li Y, Zou C, et al. Enhanced thrombolysis by endovascular low-frequency ultrasound with bifunctional microbubbles in venous thrombosis: in vitro and in vivo study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:1-13.
 22. Kim J, Lindsey BD, Chang WY, Dai X, Stavos JM, Dayton PA, et al. Intravascular forward-looking ultrasound transducers for microbubble-mediated sonothrombolysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-10.
 23. Rodríguez-Olivares R, Kraaijeveld AO, Stella PR. Trombólisis acelerada por ultrasonidos en una embolia pulmonar submasiva. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):53.
 24. Das Gupta J, Guliani S, Rana MA, Langsfeld M MJC. Bilateral Catheter-Directed Thrombolysis for an Acute Bilateral Pulmonary Embolism Patient with Severe Right Ventricular Strain From Intensive Care Unit to Home on Postoperative Day 1. *Case Rev Surg.* 2018;1(5):5-9.
 25. Lauren Lindsey J, Jain R, Vachharajani V. Catheter directed thrombolysis combined with ECMO for massive pulmonary emboli. *Respir Med Case Reports.* 2018;25:6-8.
 26. He J, Clayton B, Kurdi H, Gibbons M, Watkinson A, Sharp ASP. Massive pulmonary embolism in patients with extreme bleeding risk: a case series on the successful use of ultrasound-assisted, catheter directed thrombolysis in a district general hospital. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(4):1120-6.
 27. Ozturk C, Dumantepe M. Successful treatment of right heart thrombus and high-risk pulmonary embolism with acoustic pulse thrombolysis using EKOS endovascular system. *J Card Surg.* 2021;36(8):2961-4.

Anexo: cuadro III Ejemplo de casos nacionales e internaciones con tromboembolismo pulmonar agudo considerados a estrategia de reperfusión con trombólisis acelerada por ultrasonido

Autor	País	Año	Sexo	Edad	Breve descripción
Shammas <i>et al.</i>	EEUU	2015	Femenino	69 años	TEP aguda bilateral masiva y un gran trombo móvil en la aurícula derecha. Tratamiento TAUS EKOS EkoSonic EKOS tPA de 1 mg/catéter/h durante 12 h. (total 24 mg tPA), presentando resolución completa
Rodríguez-Olivares <i>et al.</i>	Países Bajos	2017	Femenino	92 años	TEP aguda bilateral submasivo, curso con hipotensión, hipoxemia y taquicardia, Angiotac pulmonar con embolia pulmonar submasiva bilateral; tratamiento con TAUS EKOS 1 mg/catéter/h de t-PA durante 12 h, con una dosis total de 24 mg
Das Gupta <i>et al.</i>	EEUU	2018	Masculino	54 años	TEP bilateral aguda Submasiva, con disfunción VD, tratamiento con TAUS EKOS tPA de 0,5 mg/h/catéter, mejoría clínica y egreso con rivaroxaban
Nelson <i>et al.</i>	Texas, EUA	2018	Masculino	24 años	TEP aguda masiva, en el curso de un TCE hemorrágico, tratado con TAUS EKOS 0,5 mg/h en cada catéter para una dosis total de 12 mg/12 h
Lauren Lindsey <i>et al.</i>	EEUU	2018	Masculino	38 años	TEP agudo masivo, con múltiples episodios de paro cardíaco, se instauró ECMO, fue llevado a TAUS EKOS tPA de 1 mg/catéter/h durante 12 h, curso con coagulopatía grave con múltiples eventos hemorrágicos agudos, con adecuada evolución; posteriormente, el paciente fue egresado
Escutia-Cuevas <i>et al.</i>	México	2019	Femenino	78 años	TEP agudo Submasivo, manifestado con taquicardia, hipoxemia e hipotensión, paraclínicos con elevación de troponinas, disfunción VD, Angiotac pulmonar con oclusión rama principal derecha; PSAP 90 mmHg, PMAP 50 mmHg por CCD. Tratamiento con TAUS EKOS 1 mg/h de t-PA durante 12 hrs. Se egreso por mejoría
He <i>et al.</i>	Reino Unido	2020	Serie de 3 casos	73, 70 y 33 años	TEP agudas masivas con riesgo extremo de sangrado y contraindicación para la trombólisis sistémica, Tratamiento con TAUS EKOS, adecuada eficacia y seguridad
Hameau <i>et al.</i>	Chile	2020	Serie de 4 casos	Serie casos	Seguridad y eficacia de TAUS EKOS 1 mg/hora en 24 horas en 4 pacientes con TEP agudo, de riesgo intermedio
Cuneyd Ozturk <i>et al.</i>	Turquía	2021	Femenino	81 años	TEP aguda bilateral alto riesgo y un trombo intracardiaco flotante libre manifestada como disnea progresiva y síncope. Tratamiento con TAUS EKOS 1 mg/h de tPA para cada pulmón durante un total de 18 horas. (total de 38 mg de tPA para ambos pulmones)

TEP: tromboembolia pulmonar; CCD: cateterismo cardiaco derecho; VD: ventrículo derecho; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PMAP: presión media de la arteria pulmonar; TAUS: trombólisis acelerada por ultrasonido; EEUU: Estados Unidos; ECMO: equipo de oxigenación por membrana extracorpórea; tPA: activador tisular del plasminógeno^{1,8,10,15,23,24,25,26,27}