

# THROMBOLYTIC THERAPY FOR PULMONARY EMBOLISM. Zuo Z et al. Cochrane DAtabase of Systematic REviews 2021, Issue 4

Carolina Ferrando, María José Sepúlveda, Daniela Hurtado, Miguel Ángel García. 23 - NOV - 2023

Tratamiento trombolítico en principio debería reservarse para pacientes con embolismo pulmonar MASIVO o CLÍNICAMENTE GRAVE. Disuelven el coágulo de sangre más rápidamente que la heparina.

## PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

### A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

#### Preguntas de eliminación

#### 1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....Sí

Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados "outcomes" considerados)

Incluye estudios caracterizados por los siguientes:

- P(opulation): Embolismo pulmonar (EP) masivo / submasivo = pacientes con síntomas / signos de EP, confirmado por angiografía, gammagrafía de ventilación – perfusión u otro método validado.

**Table 1. American Heart Association definitions of massive, submassive, and low-risk PE**

Risk classification	Definition	Short-term mortality
<b>Massive PE</b>	Acute PE with haemodynamically-unstable manifestations such as sustained hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg for at least 15 minutes or requiring inotropic support, not due to a cause other than PE, such as arrhythmia, hypovolaemia, sepsis, or left ventricular dysfunction), lack of pulse, or persistent profound bradycardia (heart rate < 40 beats per minute (bpm) with signs or symptoms of shock)	25% to 65%
<b>Submassive PE</b>	Haemodynamically stable (without systemic hypotension (systolic blood pressure > 90 mmHg)) people who present with either right ventricular dysfunction or myocardial necrosis (RV dysfunction (CT, BPN/proBNP, ECG changes) or myocardial necrosis (elevated troponins))	3%
<b>Low-risk PE</b>	Absence of hypotension, RV dysfunction, and myocardial necrosis	< 1%

- I(intervention): tratamiento trombolítico (TL) (estreptoquinasa, uroquinasa, activador tisular del plasminógeno recombinante -rTPA-, alteplase) seguido de heparina versus heparina sola (o heparina + placebo, o intervención quirúrgica). No se incluyeron estudios que comparasen 2 TL o 2 dosis distintas del mismo fármaco TL.
- O(utcomes): seguimientos variables (de 7 días a 12 meses)
  - o Principales: muerte por cualquier causa, recurrencia de EP y eventos hemorrágicos:
    - Mayores: descenso de hemoglobina > 2 g/dl, hemorragias retroperitoneales o intracraneales, precisan transfusión de >= 2 CH; pueden suponer o no la interrupción del tratamiento anticoagulante;
    - Menores, otros eventos que no cumplan los anteriores criterios.
  - o Secundarios:
    - mejoría hemodinámica (clínica inmediata, con prueba de imagen -angiografía, gammagrafía, ecografía-, cambio de resistencia pulmonar)
    - hipertensión pulmonar tromboembólica crónica tras 3 – 6 – 12 meses,
    - cambio en parámetros de coagulación,
    - síndrome postrombótico crónico,
    - escalada de tratamiento,
    - estancia hospitalaria,

- tiempo de supervivencia,
- calidad de vida,
- coste-efectividad,
- combinados (muerte, EP recurrente y eventos hemorrágicos).

## 2. ¿Buscaban los autores el tipo de artículos adecuados?.....Sí

El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.

- Incluye sólo ensayos clínicos dirigidos al objeto de la pregunta.
- Los resultados se miden de acuerdo con el principio de análisis por intención de tratar.
- Estrategia de búsqueda (MEDLINE): términos referentes a la población (embolismo pulmonar), la intervención (tratamiento trombolítico) y el tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado).

MEDLINE 17 AUG 2020: 466

1 exp Pulmonary Embolism/  
2 ((lung or pulmonary) adj2 (embol\* or clot\*))ti,ab.

3 exp Thrombolytic Therapy/  
4 exp Fibrinolytic Agents/  
5 exp Plasminogen Activators/  
6 exp FIBRINOLYSIS/  
7 (streptokinase or urokinase or alteplase)ti,ab.  
8 (thromboly\* or fibrinoly\*)ti,ab.  
9 (avelzin or awelysin or cellase or distreptase or kabikinase or kabivtrum or streptase or streptodecase or apsac or anistreplase or monteplase or ap-sac)ti,ab.  
10 (activase or saruplase or retavase or abbokinase or abbokinase or renokina-se or u-pa)ti,ab.  
11 ((clot\* or thrombus) adj3 (lyse or lysis or dissolv\* or dissolution))ti,ab.  
12 (tPA or t-PA or rTPA or rt-PA or plasminogen or plasmin or alteplase or actil-yse)ti,ab.  
13 (anistreplase or streptodornase or pro-urokinase or prourokinase or pro-uk or lumbrokinase or dutelase or lanoteplase or pamiteplase or reteplase or saruplase or staphylokinase or streptase or tenecteplase or desmoteplase or retevase)ti,ab.

14 1 or 2  
15 or/3-13  
16 14 and 15

17 randomized controlled trial.pt.  
18 controlled clinical trial.pt.  
19 randomized.ab.  
20 placebo.ab.  
21 drug therapy.fs.  
22 randomly.ab.  
23 trial.ab.  
24 groups.ab.

25 or/17-24  
26 exp animals/ not humans.sh.

27 25 not 26  
28 16 and 27

## Preguntas de detalle

### 3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?.....Sí

Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usado? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

- Bases de datos consultadas: Cochrane Vascular Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase y CINAHL. Plataforma OMS (WHO) International Clinical Trials Registry y ClinicalTrials.gov
- Especialistas en manejo de información realizaron estrategias de búsqueda en la base CENTRAL, que se adaptaron a cada base de datos para aumentar su sensibilidad (conseguir el mayor número posible de trabajos, aunque con baja posibilidad de ser los que realmente estamos buscando, para reducir la posibilidad de que “se escapen” trabajos relevantes).
- Se siguieron las referencias de los artículos incluidos.

- Búsqueda hasta 17 Agosto de 2020. No hace restricción con el idioma de publicación. No menciona que contactaran con expertos (posiblemente los que realizaron el MA eran expertos) (la búsqueda de artículos no publicado puede reducir el sesgo de publicación).

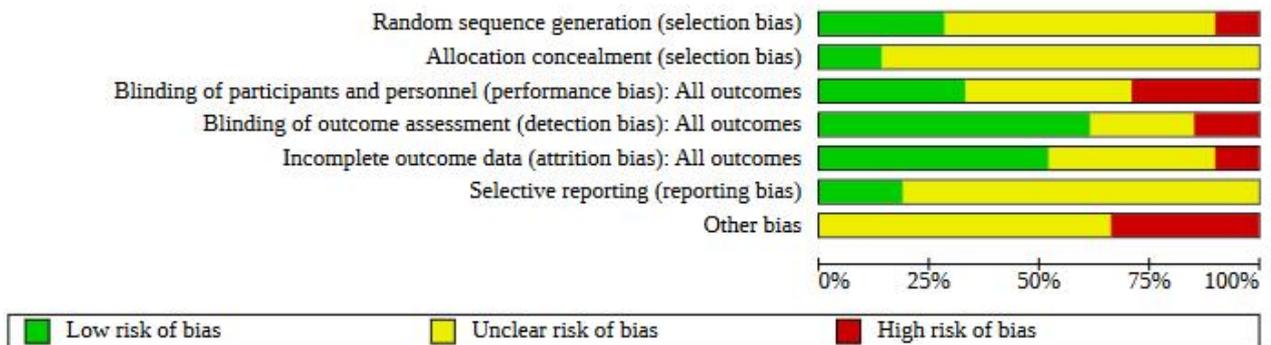
**4. ¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?.....Sí**

*Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.*

- Revisión por pares: 2 autores (ZZ y QH) que evalúan inicialmente títulos y abstract, y posteriormente la elegibilidad de los estudios (cumplimiento de los criterios de inclusión) y riesgo de sesgo de los estudios. Formulario estándar que incluía tipo de estudio, tipo de participantes, tipo de intervención. Las diferencias de criterio se resolvían con discusión entre los 2 autores.
- Se siguieron las guidelines del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions para valorar el riesgo de sesgo (bias) en varios apartados:
  - o adecuada generación de la secuencia de aleatorización;
  - o ocultación de la secuencia de aleatorización (allocation concealment);
  - o cegamiento de participantes, personal y valoradores de los resultados;
  - o sesgo de pérdidas (attrition bias), o tener en cuenta a los enfermos perdidos en base al grupo al que fueron inicialmente aleatorizados (hacer análisis por intención de tratar);
  - o reporte selectivo de resultados (comparar lo que se preveía en el protocolo del estudio, y lo que finalmente se expone en el apartado Resultados, de cada estudio)
  - o y otros potenciales sesgos.

Cada apartado se valoró como riesgo de sesgo alto, bajo o poco claro. En las páginas 7 y 8 describe a qué se refiere “baja calidad” o “alto riesgo de sesgo” en cada apartado.

**Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ahmed 2018	?	?	?	?	?	?	?
Becattini 2010	?	?	?	?	?	?	?
Dalla-Volta 1992	?	?	?	?	?	?	?
Dotter 1979	?	?	?	?	?	?	?
Fasullo 2011	?	?	?	?	?	?	?
Goldhaber 1993	?	?	?	?	?	?	?
Jerjes-Sánchez 1995	?	?	?	?	?	?	?
Kline 2014	?	?	?	?	?	?	?
Konstantinides 2002	?	?	?	?	?	?	?
Kucher 2014	?	?	?	?	?	?	?
Levine 1990	?	?	?	?	?	?	?
Ly 1978	?	?	?	?	?	?	?
Marini 1988	?	?	?	?	?	?	?
Meyer 2014	?	?	?	?	?	?	?
PIOPED 1990	?	?	?	?	?	?	?
Sharifi 2013	?	?	?	?	?	?	?
Sinha 2017	?	?	?	?	?	?	?
Taberkhani 2014	?	?	?	?	?	?	?
Tibbutt 1974	?	?	?	?	?	?	?
UPETSG 1970	?	?	?	?	?	?	?
Zhang 2018	?	?	?	?	?	?	?

**5. Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?.....Sí**

Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

El metaanálisis se plantea para agrupar información sobre trabajos que se dirigen a valorar el mismo efecto. Valorar si hay heterogeneidad estadística, pero los autores y nosotros (los lectores) debemos evaluar si hay heterogeneidad clínica. Por eso se plantearon varios análisis de subgrupos:

- distintos tipos de intervención realizada (distinto fármaco TL; rama control con heparina / heparina + placebo; etc);
- distintos tipos de EP: masivo versus submasivo;
- trombólisis sistémica versus local (asistida por ecografía).

Se realizó análisis de sensibilidad según la calidad (riesgo de sesgo) de los estudios incluidos: se excluyeron en ese análisis los estudios con muy baja calidad (2 ó más dominios de la valoración del riesgo de sesgo -baja calidad de los estudios- alta).

## B. ¿Cuáles son los resultados?

### 6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

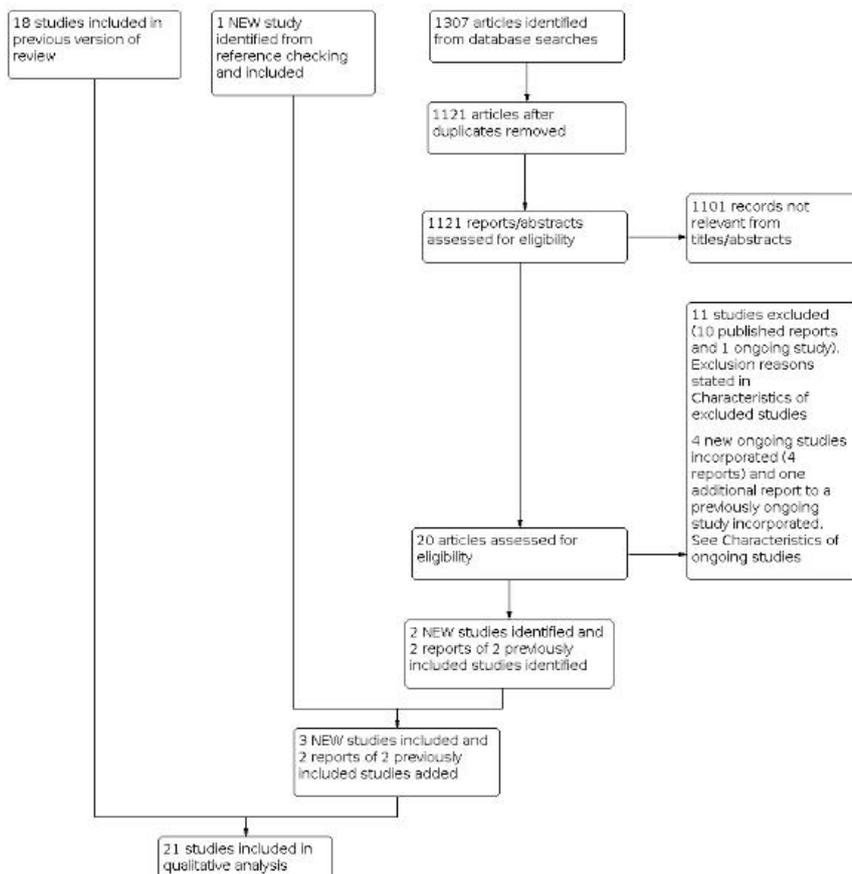
Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

Se usó el programa REVMAN de la Cochrane Collaboration. Los datos dicotómicos se resumieron con OR, y los numéricos continuos con diferencia de la media (DM). Se usaron los modelos de efectos aleatorios y de efectos fijos en función del análisis de heterogeneidad de los datos recogidos. Se usó el método de Mantel-Haenzel para resumir datos dicotómicos, y el inverso de la varianza para resumir datos continuos.

### 7. ¿Cuán precisos son los resultados?

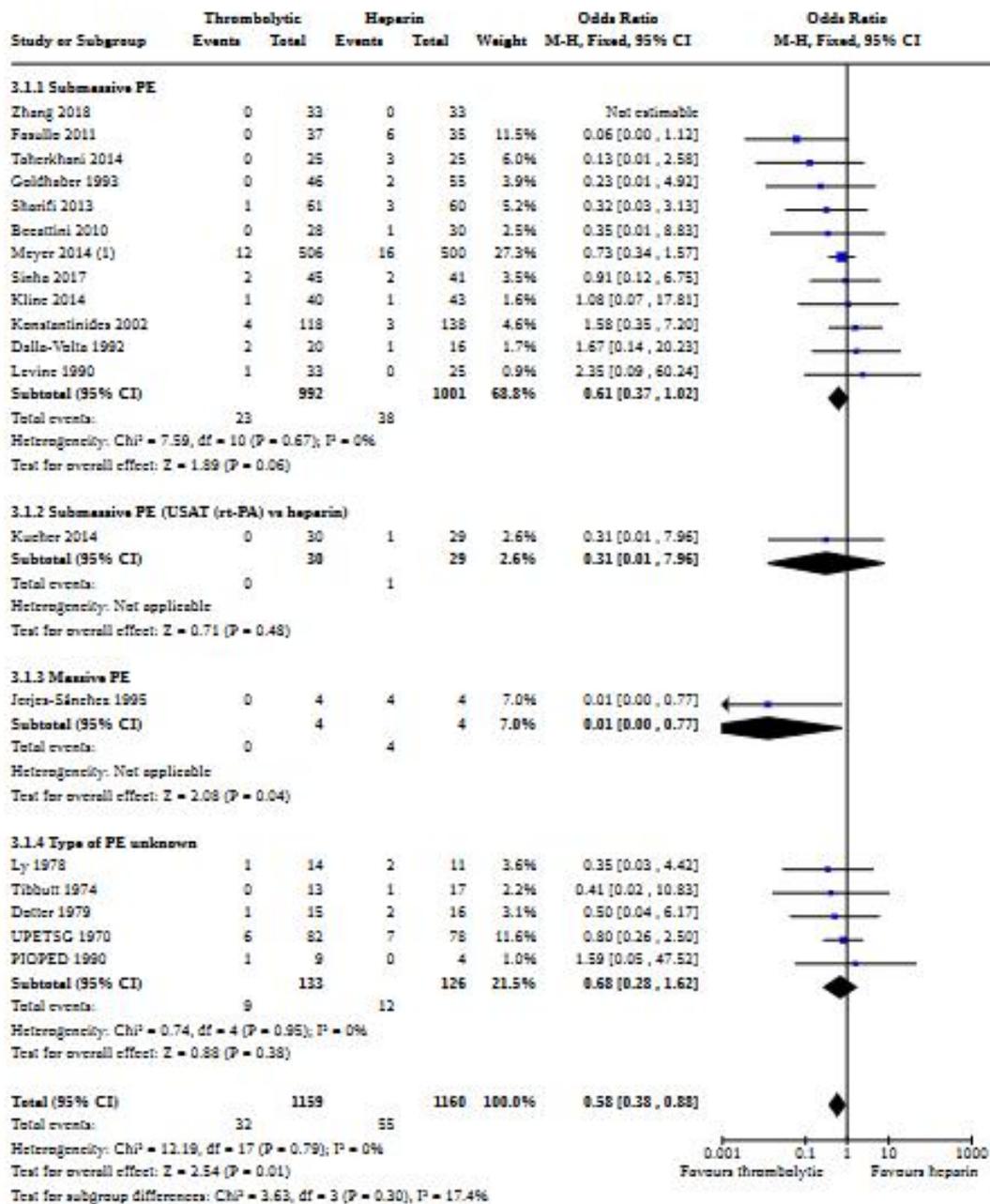
Busca o calcula los intervalos de confianza.

- Se incluyen 21 estudios en la revisión, con un total de 2401 pacientes. Supone incluir 3 estudios nuevos (2 en el análisis numérico; en 1 estudio nuevo no se pudieron extraer datos numéricos) frente a la edición anterior de esta RS-MA. Figura 1 flowchart. 14 estudios incluyeron pacientes con EP submasivo, sólo 1 (Jerjes, 1995) incluyó pacientes con EP masivo (los 5-6 estudios restantes no mostraron datos sobre si el EP fue masivo o submasivo).



- La mayoría de estudios tuvieron un riesgo de sesgo alto o no claro en relación con la aleatorización (6/20 estudios describieron claramente a aleatorización) o al cegamiento (7/20 estudios realizaron un doble ciego de forma adecuada).
- Reducción de la odds de muerte (OR 0,58; IC 95% 0,38 – 0,88); 19 estudios, N=2319. Con evidencia de baja certeza (sobre todo por 1 ensayo clínico de tamaño pequeño). Al hacer análisis de subgrupos.
  - o Al excluir estudios con mala calidad (alto riesgo de sesgo), efecto sobre mortalidad menor. OR 0,71 (0,45 – 1,13) p=ns
  - o EP submasivo: OR 0,61 (0,37 – 1,02) p=ns

**Analysis 3.1. Comparison 3: Thrombolytic therapy versus heparin: primary outcome measures (subgroup analysis according to types of PE), Outcome 1: Death from all causes**



- Reducción de la odds de recurrencia (OR 0,54, IC95% 0,32 – 0,91); 12 estudios, N=2050. Con baja certeza de evidencia.
  - o Al retirar un estudio con alto riesgo de sesgo, OR 0,60 (0,35 – 1,04) p=ns

La certeza de evidencia (GRADE) se disminuyó hasta BAJA por las dudas sobre el “riesgo de sesgo”. GRADE, evaluar la calidad de evidencia y graduar la fuerza de recomendaciones.

- Mayor frecuencia de eventos hemorrágicos mayores -OR 2,84 (1,92 – 4,2)- y menores -OR 2,97 (1,66 – 5,13)- en grupo con tratamiento TL. También mayor frecuencia de ictus hemorrágico -OR 7,59 (1,38 – 41,72)-.
- Datos limitados sobre el beneficio del tratamiento TL sobre datos hemodinámicos, gammagrafía, angiografía, ecocardiografía, etc, posiblemente por estudios pequeños y heterogéneos que impidan extraer conclusiones.
- Menor longitud de estancia hospitalaria en pacientes tratados con TL. Diferencia de días -1,4 (-2,69 a -0,11).
- Menor descompensación hemodinámica en pacientes tratados con TL -OR 0,36 (0,20 a 0,66)-.

## SUMMARY OF FINDINGS

### Summary of findings 1. Thrombolytic therapy versus heparin: primary outcome measures for pulmonary embolism

Thrombolytic therapy versus heparin: primary outcome measures for pulmonary embolism					
Patient or population: people with acute PE Setting: hospital Intervention: thrombolytic therapy Comparison: heparin					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (RCTs)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with heparin	Risk with thrombolytic therapy			
Death from all causes (duration of follow-up: from 7 days to 12 months)	Study population		OR 0.58 (0.38 to 0.88)	2319 (19)	⊕⊕⊕⊕ low <sup>b</sup>
	47 per 1000	28 per 1000 (19 to 42)			
	Moderate <sup>a</sup>				
	49 per 1000	29 per 1000 (19 to 43)			
Recurrence of pulmonary emboli (duration of follow-up: from 7 days to 12 months)	Study population		OR 0.54 (0.32 to 0.91)	2050 (12)	⊕⊕⊕⊕ low <sup>b</sup>
	39 per 1000	21 per 1000 (13 to 36)			
	Moderate <sup>a</sup>				
	42 per 1000	23 per 1000 (14 to 38)			
Major haemorrhagic events (duration of follow-up: from 7 days to 12 months)	Study population		OR 2.84 (1.92 to 4.20)	2101 (15)	⊕⊕⊕⊕ moderate <sup>c</sup>
	35 per 1000	94 per 1000 (65 to 133)			
	Moderate <sup>a</sup>				
	24 per 1000	66 per 1000			

### C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

#### 8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?..... Sí

Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

Los estudios de los que se extraen las conclusiones se realizan hace años en países que pueden tener una epidemiología y un acceso a recursos sanitarios similar al nuestro (Italia, EEUU, Canadá, Noruega, Alemania, Reino Unido), y también hay estudios realizados en otros países (Irán, India, China).

#### 9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?.....Sí

La TL se plantea de acuerdo con las últimas guías en pacientes con:

- TEP de riesgo alto: inestabilidad hemodinámica manifiesta (shock o TAS < 90mmHg o disminución TAS >= 40 mmHg no debida a sepsis, hipovolemia, arritmia), o
- TEP de riesgo medio – alto: TAS >= 90 mmHg con disfunción VD y daño miocárdico.

Esos subgrupos no se reflejan claramente en la población incluida en los ensayos, suponiendo que el tratamiento se administra “de acuerdo con el criterio del médico responsable”. La única distinción que hacen es en TEP masivo o submasivo. La indicación de las guías se hace a raíz de los resultados de los estudios iniciales, y no al revés.

#### 10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?.....Sí

Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

El coste del tratamiento TL es asumible (200 – 3000 euros por tratamiento), teniendo en cuenta que se acortan las estancias y las complicaciones posteriores. Más que ser coste-efectivo, podría ser una opción dominante frente a no tratar. Pero de acuerdo con lo expresado en este estudio, no parece haber estudios económicos que lo rubriquen.

Según la Tabla GRADE:

\*riesgo de muerte por todas causas 47 ‰ grupo heparina versus 28‰ grupo TL = RAR 21‰. NNT 47 (estimación puntual)= debemos tratar teóricamente a 47 pacientes para evitar 1 muerte.

\*Riesgo de hemorragia mayor 35‰ grupo heparina versus 94‰ grupo TL = RAR - 59‰. NNH 17 (de cada 17 tratados nos encontramos con una hemorragia mayor)

\*Se valoran los ictus hemorrágicos sólo en 2 estudios: 1/540 (1,85‰) en el grupo heparina versus 11/551 (19,96‰) en grupo TL, RAR - 18,11‰ = NNH 55. (Los datos crudos muestran que si tratamos alrededor de 50 pacientes (47 – 55) nos encontramos 1 muerte que evitamos y también 1 ictus hemorrágico) ¡!!

El único estudio en que se describe el uso de TL en EP masivo es de 1995, N=8 (4 en tratamiento con SK, 4 en tratamiento con heparina) y su calidad es muy baja (riesgo de sesgo alto).

Todo ello parece apoyar una indicación individual, paciente a paciente, del tratamiento TL.

GRADE: Resultados numéricos, elementos de calidad / riesgo de sesgo de los estudios, y preferencias de los enfermos, que nos hacen elaborar una recomendación fuerte/débil sobre el tratamiento en cuestión.