



Estratificación de riesgo y tratamiento agudo de la tromboembolia pulmonar

DR. JORGE BILBAO¹ Y DR. JOSÉ MARÍA BONORINO²

Contenidos

- Presentación clínica de la tromboembolia pulmonar
- Estratificación de riesgo en la tromboembolia pulmonar. Variables utilizadas en la estratificación de riesgo
- Tratamiento anticoagulante en la tromboembolia pulmonar
- Tromboembolia pulmonar de riesgo bajo
- Tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio
- Tratamiento fibrinolítico en la tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio
- Tromboembolia pulmonar masiva o de riesgo alto
- Tratamiento de la tromboembolia pulmonar masiva o de riesgo alto
- Evaluación del riesgo de sangrado
- Conclusiones del tratamiento intensivo en la tromboembolia pulmonar
- Algoritmo de manejo de la tromboembolia pulmonar
- Agradecimiento
- Referencias

Abreviaturas

aPTT	Tiempo de tromboplastina parcial activada	Pro-BNP	Propéptido natriurético cerebral
ARM	Asistencia respiratoria mecánica	RIN	Razón internacional normatizada
AVK	Antagonistas de la vitamina K	rtPA	Activador tisular del plasminógeno recombinante
BNP	Péptido natriurético cerebral	TC	Tomografía computarizada
CF	Clase funcional	TEP	Tromboembolia pulmonar
ECG	Electrocardiograma	TVP	Trombosis venosa profunda
HBPM	Heparina de bajo peso molecular	TnTus	Troponina T ultrasensible
HNF	Heparina no fraccionada	VD	Ventrículo derecho
PAS	Presión arterial sistólica	VI	Ventrículo izquierdo

La tromboembolia pulmonar (TEP) es una entidad debida a la oclusión parcial o total del lecho arterial pulmonar producida por la migración de un émbolo frecuentemente originado en una trombosis venosa profunda (TVP). Es potencialmente mortal y el diagnóstico y el tratamiento precoces impactan en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, a pesar de los importantes avances, se trata de una patología frecuentemente subdiag-

nosticada. La TEP incluye un amplio espectro de pacientes con pronóstico y tratamiento diferentes.

La detección precoz del subgrupo de pacientes con TEP de riesgo alto y peor pronóstico permite adoptar medidas terapéuticas más agresivas. En el presente capítulo se revisarán las herramientas actualmente disponibles para la estratificación pronóstica en la TEP y los tratamientos recomendados.

¹ Médico cardiólogo. Especialista en Terapia Intensiva. Jefe de Recuperación Cardiovascular y Asistencia Ventricular, Hospital Universitario Austral

² Médico cardiólogo. Especialista en Clínica Médica. Coordinador de Unidad de Cardiología Crítica, Hospital Universitario Austral

Presentación clínica de la tromboembolia pulmonar

Los signos y síntomas en la TEP no son específicos y la sospecha clínica es fundamental para un diagnóstico precoz. Los más frecuentes son disnea, taquipnea, palpitaciones, dolor de pecho, ansiedad, fiebre, síncope o presíncope y hemoptisis (Cuadro 1).

La hipotensión arterial y el *shock* son poco frecuentes, pero adquieren mayor jerarquía porque se correlacionan con trombos centrales en las arterias pulmonares. Su persistencia es un predictor de mortalidad temprana elevada.

El síncope es infrecuente, pero define una TEP grave con inestabilidad hemodinámica.

El dolor de pecho es frecuente y puede ser ocasionado por irritación pleural con o sin infarto pulmonar, con dolor en puntada de costado ocasionado por trombos distales. Cuando los trombos son centrales, el dolor de pecho es más grave y de características anginosas por isquemia del ventrículo derecho (VD); en estos casos debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas graves de dolor torácico, como el síndrome coronario agudo o la disección aórtica.

La disnea puede ser súbita y ser el único síntoma. Puede ser transitoria y en ausencia de signos

y síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda debe aumentar la sospecha de TEP.

En la gasometría arterial la hipoxemia se considera un hallazgo frecuente, pero el 40% de los pacientes tienen una saturación de oxígeno normal y un 20% tienen un gradiente A-a normal; la hipocapnia puede ser el único signo sugestivo de TEP y es ocasionado por la taquipnea.

La radiografía de tórax es sugestiva de TEP en un pequeño porcentaje de casos, ya que los hallazgos no son específicos. En ocasiones ayuda a descartar otros diagnósticos como neumonía o neumotórax. La presencia de derrame pleural unilateral, amputación de arteria pulmonar, oligohemia local (signo de Westermark) o imagen sugestiva de infarto pulmonar se presentan en menos del 10% de los casos.⁽¹⁾ La presencia de signos de redistribución de flujo no descarta la existencia de TEP, dado que la sobrecarga de presión del VD puede ocasionar abombamiento del *septum* interventricular y aumento de las presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI).

En el electrocardiograma (ECG) se observa, como el hallazgo más frecuente, taquicardia sinusal en el 40% de los pacientes; también pueden encontrarse inversión de la onda T en las derivaciones precordiales de V1 a V4, bloqueo agudo completo o incompleto de rama derecha, patrón $S_1Q_3T_3$, supradesnivel del segmento ST en AvR y V1, S1 S2 S3, todos signos de compromiso del VD.

Los signos electrocardiográficos, cuando están presentes, suelen evidenciar una TEP más grave. La fibrilación auricular aguda puede estar asociada con la TEP.

La existencia de disnea, hipoxemia y una radiografía de tórax normal sugiere TEP ante la falta de otro diagnóstico alternativo.

Una vez surgida la sospecha de TEP por la clínica y a través de síntomas y signos, se debe establecer la probabilidad clínica alta o baja utilizando los puntajes de Wells o Ginebra, que son los más utilizados y se encuentran ampliamente validados.

En pacientes con baja sospecha clínica de TEP, un dímero D < 500 mg/L descartaría su existencia. También se ha propuesto y validado en pacientes añosos un punto de corte más elevado

Síntomas

- Disnea inexplicada
- Dolor precordial, pleurítico, atípico o angor
- Ansiedad
- Tos
- Síncope
- Palpitaciones

Signos

- Taquipnea
- Taquicardia
- Febrícula
- Dressler positivo
- Soplo de insuficiencia tricuspídea
- R2 aumentado en foco pulmonar
- Hemoptisis
- Edema, eritema o tensión en extremidad
- Ingurgitación yugular

Cuadro 1. Síntomas y signos frecuentes en la tromboembolia pulmonar

(edad × 10); por ejemplo, considerando 75 años de edad, un dímero D < 750 mg/L permitiría descartar TEP en pacientes con baja sospecha clínica.⁽²⁾

Estratificación de riesgo en la tromboembolia pulmonar. Variables utilizadas en la estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo deberá contemplar el riesgo de muerte o de descompensación hemodinámica, pero también de sangrado mayor incluyendo la hemorragia intracerebral.

1. **TEP de riesgo bajo:** Representa a la mayoría de los pacientes con TEP, con una mortalidad a corto plazo menor del 1%. Este subgrupo de pacientes se beneficiaría con una estrategia no invasiva con anticoagulación y egreso hospitalario precoz, o eventual manejo ambulatorio en casos particulares.

La mayoría de los pacientes con tromboembolia pulmonar pertenecen al grupo de riesgo intermedio a bajo.

2. **TEP de riesgo intermedio:** No existe consenso en la definición exacta de TEP “submasiva” como está definido por la American Heart Association (AHA) o de “riesgo intermedio”, según la definición de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).⁽³⁾ Sin embargo, se toman distintas variables clínicas, de laboratorio, electrocardiográficas y de imágenes para estratificar el riesgo de los pacientes con TEP. Este grupo representa el 30-50% de todos los casos y los pacientes con riesgo intermedio tienen una mortalidad del 3% al 15%. Incluye pacientes de menor riesgo que presentan alguna variable de pronóstico adverso y pacientes con inestabilidad clínica incipiente, *shock* inminente o la suma de variables de riesgo o comorbilidades que los transforman en pacientes de riesgo alto en quienes habrá que considerar la necesidad de un tratamiento más intensivo si el riesgo de sangrado no es elevado.

3. **TEP de riesgo alto:** Representa al 5% de los pacientes y se asocia con una mortalidad mayor del 15% a corto plazo. Estos pacientes deben ser identificados rápidamente y tratados de manera más intensiva y eventualmente invasiva.

Los pacientes con tromboembolia pulmonar de riesgo alto presentan una mortalidad mayor del 15% a corto plazo y requieren un tratamiento intensivo.

Existen muchas herramientas para la estratificación de riesgo de los pacientes afectados. Pueden considerarse variables clínicas, de laboratorio y de imágenes, entre otras. Existen también puntajes de riesgo que combinan las diferentes variables para estimar el riesgo en cada escenario.

Dentro de las variables clínicas, pueden utilizarse parámetros sencillos. La percepción por parte del paciente de disnea significativa (CF IV o escala de Borg > 8) es un parámetro de riesgo elevado. Asimismo, la taquicardia persistente y especialmente la existencia de mayor frecuencia cardíaca que de presión arterial sistólica (PAS) (*shock index* = frecuencia cardíaca / presión arterial sistólica > 1) son parámetros de descompensación. También son de utilidad para detectar pacientes con riesgo aumentado la hipoxemia, la desaturación de oxígeno, los parámetros de perfusión tisular alterados (ácido láctico > 2 mmol/L, una saturación venosa central < 65 mm Hg) y la escala PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) (Cuadro 2). Esta escala combina diferentes variables clínicas y es especialmente útil para identificar a pacientes de riesgo muy bajo (Clase I), susceptibles de tratamiento convencional, que incluso puede ser ambulatorio, sin necesidad de otros estudios por imágenes o biomarcadores.

La edad mayor de 80 años, la enfermedad oncológica y/o cardiopulmonar, los signos de descompensación hemodinámica y la hipoxemia en reposo son parámetros clínicos de riesgo alto en la tromboembolia pulmonar.

A todos los pacientes con TEP se les debe realizar un ECG. Este sencillo estudio tiene utilidad tanto diagnóstica como pronóstica. Existen variables electrocardiográficas asociadas con un pronóstico adverso. La taquicardia sinusal es la alteración electrocardiográfica más frecuente y, según resultados de un estudio retrospectivo sobre 644 pacientes con TEP, su presencia duplica

Cuadro 2. Escalas PESI y sPESI

Escala PESI	
Variable	Puntos
Edad	1 punto por año de edad
Género masculino	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	20
Presión arterial < 100 mm Hg	30
Frecuencia respiratoria $\geq 30 \times \text{min}$	20
Temperatura axilar < 36 °C	20
Alteración del estado mental	60
Saturación de oxígeno $< 90\%$	20
Clase I (riesgo muy bajo): < 65 puntos; Clase II (riesgo bajo): 65-85 puntos; Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos; Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos; Clase V (riesgo muy alto): > 125 puntos.	

Escala sPESI	
Variable	Puntos
Edad > 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardíaca ≥ 110 lpm	1
Presión arterial sistólica < 100 mm Hg	1
Saturación de oxígeno $< 90\%$	1
Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo alto: ≥ 1 punto.	

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index. sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index. lpm: Latidos por minuto.

el riesgo de muerte por todas las causas durante el primer mes. La existencia de supradesnivel del segmento ST en AVR y V1, los signos de sobrecarga derecha como la patente $S_1Q_3T_3$, la existencia de ondas T negativas de V1 a V3 y el bloqueo agudo incompleto o completo de rama derecha se han asociado con peor pronóstico. El ECG tiene un valor limitado como predictor aislado de mortalidad. Por lo tanto, debe considerarse en conjunto con la alteración de variables clínicas y elevación de biomarcadores con valor pronóstico.

En cuanto a las variables de laboratorio, se considera significativa la elevación de troponina T ($> 0,1$ ng/ml) o troponina I ($> 0,4$ ng/ml) como marcador de lesión miocárdica, aunque también podría utilizarse la troponina T ultrasensible (TnTus)⁽⁴⁾ con valores significativos por encima de 14 pg/ml. La elevación del BNP (> 90 pg/ml) o del pro-BNP (> 500 pg/ml) como marcadores de incremento de

las presiones intracavitarias y la elevación de proteínas ligadoras de ácidos grasos cardíacos [h-FABP (*heart-type fatty acid-binding protein*)] también han demostrado que poseen valor pronóstico en la TEP.

En relación con las variables predictoras de riesgo por métodos por imagen, la dilatación del VD, ya sea medido por ecocardiograma o angiotomografía, el incremento del índice *diámetro del VD / diámetro del VI* $> 0,9$ y especialmente la disfunción grave del VD se han asociado con un pronóstico adverso. De la información que puede obtenerse de la angiotomografía, solo la dilatación del VD y la ubicación proximal de los trombos en el tronco de la arteria pulmonar o ramas lobulares estarían asociados con un pronóstico adverso.⁽⁵⁾ Los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) extensa proximal, trombo sénil o trombo en tránsito también se consideran de mayor riesgo (Cuadro 3).

Clínicas	<ul style="list-style-type: none"> – Escala PESI > 86 puntos – Disnea significativa CF IV o escala de Borg > 8 – Índice de <i>shock</i> (FC / PA > 1) – Parámetros de perfusión tisular alterados (ácido láctico > 2 mmol/L; saturación venosa central < 65%) – Oximetría < 90%; PAFI < 300
ECG	<ul style="list-style-type: none"> – Supradesnivel ST en AvR y V1, S1Q3T3; ondas T negativas V1-V3; nuevo bloqueo incompleto o completo de rama derecha
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> – Marcadores de lesión miocárdica elevados (troponina T o I) – Marcadores de aumento de las presiones de fin de diástole elevados (BNP o pro-BNP) – Elevación de proteínas ligadoras de ácidos grasos cardíacos (h-FABP)
Ecocardiográficas	<ul style="list-style-type: none"> – Deterioro de la función sistólica o dilatación del VD
Angio-TC de tórax	<ul style="list-style-type: none"> – Ubicación proximal de los trombos (tronco de la arteria pulmonar o ramas lobulares) – Aumento del diámetro del VD
Carga trombotica	<ul style="list-style-type: none"> – TVP extensa proximal, trombo en tránsito, trombo sénil

◀ **Cuadro 3.** Variables pronósticas útiles para la estratificación de riesgo en la tromboembolia pulmonar

PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*. CF: Clase funcional. FC: Frecuencia cardíaca. PA: Presión arterial. PAFI: Relación presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno. ECG: Electrocardiograma. BNP: Péptido natriurético cerebral. pro-BNP: Propéptido natriurético cerebral. h-FABP: *Heart-type fatty acid-binding protein*. VD: Ventriculo derecho. TC: Tomografía computarizada. TVP: Trombosis venosa profunda.

Finalmente, ante un paciente con sospecha de TEP lo primero que hay que tener en cuenta es si está en *shock* o hipotensión (PAS menor de 90 mm Hg o una caída mayor o igual a 40 mm Hg durante más de 15 minutos que no es provocada por un nuevo evento arrítmico, hipovolemia o sepsis). Esto divide a los pacientes en riesgo alto y bajo. Sin embargo, dentro de los pacientes con PAS \geq 90 mm Hg existe un grupo con riesgo intermedio y allí se pueden aplicar las escalas PESI y la información aportada por las imágenes y los biomarcadores para establecer el grupo de riesgo intermedio. Debido a que aún no existen datos inequívocos acerca de algún tratamiento que modifique sustancialmente el pronóstico independientemente del grupo de riesgo al que el paciente pertenezca (en especial por el riesgo de hemorragia mayor e intracerebral), es razonable que los tratamientos más agresivos se reserven para los pacientes más comprometidos; en ese sentido, contar con herramientas que nos permitan clasificar a los pacientes con riesgo intermedio funciona como mecanismo de alerta para identificar a un subgrupo de mayor riesgo que puede evolucionar más tórpidamente.

Tratamiento anticoagulante en la tromboembolia pulmonar

El tratamiento anticoagulante es el eje del tratamiento cuyo objetivo principal es evitar la formación de un nuevo trombo, su extensión y eventual embolización. Está demostrado que existe una subutilización de heparina en los pacientes con sospecha de TEP que los expone, especialmente a los más graves, a una morbimortalidad mayor.⁽⁶⁾ En ausencia de contraindicación para la anticoagulación y solo frente a la sospecha clínica de TEP, aunque esta aún no esté confirmada, debe indicarse anticoagulación, habitualmente 80 UI/kg (aproximadamente 5.000 UI) de heparina no fraccionada (HNF) en bolo intravenoso (indicación Clase I, nivel de evidencia C). Luego de realizada la estratificación de riesgo y establecido que se trata de un paciente de riesgo bajo, pueden utilizarse distintos métodos de anticoagulación inicial con HNF, heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, o anticoagulantes directos orales (rivaroxabán o apixabán). A diferencia del rivaroxabán y el apixabán, el dabigatrán requiere al menos cinco días de anticoagulación parenteral inicial. En la

etapa subaguda puede continuarse el tratamiento con HBPM, anticoagulantes directos orales (rivaroxabán, apixabán o dabigatrán y probablemente edoxabán) o antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina o el acenocumarol.

La heparina actúa uniéndose a la antitrombina III, anticoagulante natural antitrombina, acelerando así la inactivación de la trombina por la antitrombina y otros factores de la coagulación activados (incluyendo los factores IX, X, XI, XII). El tratamiento con HNF se inicia con un bolo de 80 UI/kg (aproximadamente 5.000 UI) por vía intravenosa, seguido por un goteo de 15 a 18 UI/kg por hora (promedio 1.250 UI/h), lo que hace un total, para individuos de peso promedio, de 25.000 a 30.000 UI por día, administradas por bomba de infusión continua. El objetivo es alcanzar rápidamente un aPTT de 1,5 a 2,5 veces el basal. Se recomienda controlar el aPTT cada 2 a 4 horas hasta alcanzar el valor deseado y luego, cada 24 horas. En base a los resultados, debe ajustarse la dosis de heparina siguiendo un nomograma. La HNF habitualmente no se utiliza en estos pacientes, ya que se encuentran estables, aunque existen algunas situaciones en las que puede estar indicada (pacientes con riesgo de sangrado, > 75 años, insuficiencia renal o cirugía reciente o programada a corto plazo y trauma reciente). Se desaconseja el empleo de la heparina en forma de bolos intermitentes, ya que esta metodología incrementa considerablemente el riesgo de sangrado, al igual que en centros donde no puedan lograrse en tiempo y forma la administración de la droga o los controles de coagulación (ausencia de bombas de infusión continua, personal con escasa experiencia, dificultad en alcanzar los niveles terapéuticos, laboratorio no confiable). Esta terapéutica no está exenta de complicaciones, de las que la más frecuente es el sangrado. Otros inconvenientes inherentes al uso de esta droga son la variabilidad en su efecto, debido a su acción indirecta a través de la antitrombina III, y la resistencia que algunos pacientes tienen a ella, causada por su unión a proteínas plasmáticas, con liberación ulterior de forma no predecible. Una complicación importante, que se observa en el 1% al 3% de los casos es la trombocitopenia inducida por heparina de

etiología autoinmune; suele aparecer entre el tercero y el quinto día del tratamiento, aunque puede ocurrir antes en pacientes ya sensibilizados por haber recibido heparina con anterioridad. En ese momento está indicado efectuar un recuento de plaquetas, y si estas caen por debajo de 100.000/mm³, o a la mitad o menos del valor basal, debe interrumpirse el tratamiento. Este riesgo es algo inferior cuando se emplean HBPM. La principal ventaja de las HBPM es que pueden administrarse por vía subcutánea en dosis fijas ajustadas al peso sin necesidad de monitorización del efecto anticoagulante a través de la medición del factor Xa. Los pacientes obesos o con falla renal requieren monitorización del efecto anticoagulante con HBPM. El mecanismo de acción de la HBPM es similar al de la HNF, pero con mayor efecto sobre el factor Xa.

La bivalirudina puede utilizarse en pacientes que no pueden recibir heparina, básicamente para los que presentan trombocitopenia inducida por heparina. Se administra un bolo inicial de 0,10 mg/kg, seguido por una infusión de 0,25 mg/kg/h, ajustando la dosis para mantener un aPTT de dos veces el valor basal. La otra droga que por su mecanismo de acción (actúa sobre el factor Xa y no sobre las plaquetas) tiene un riesgo de trombocitopenia mínimo o nulo es el fondaparinux⁽⁷⁾ (Cuadro 4).

El tratamiento anticoagulante en la TEP evita la formación de nuevos trombos, la extensión y la nueva embolia.

La evidencia sugiere que no habría diferencias significativas en cuanto a seguridad y eficacia entre la HNF y las HBPM en el tratamiento de la TEP o la TVP. En un metaanálisis que incluyó 1.951 pacientes de 12 estudios que compararon HBPM con HNF, las HBPM se asociaron con menor recurrencia tromboembólica [odds ratio (OR) 0,63; IC 95% 0,33-1,18] y menor sangrado mayor (OR 0,67; IC 95% 0,36-1,27).⁽⁸⁾ Los anticoagulantes directos orales también pueden utilizarse en el tratamiento de la TEP/TVP en poblaciones seleccionadas. Debe tenerse en cuenta que ciertas subpoblaciones no han sido adecuada-

Anticoagulante	Dosis recomendadas	Entidad que aprueba su uso
Heparina no fraccionada	80 UI/Kg en bolo IV Infusión de 18 UI/kg/h	FDA, EMA
Enoxaparina	1 mg/kg cada 12 h SC 1,5 mg/kg cada 24 h SC	FDA, EMA
Nadroparina	85,5 UI/kg cada 12 h SC 171 UI/kg cada 24 h SC	FDA, EMA
Dalteparina	100 UI/kg cada 12 h SC 200 UI/kg cada 24 h SC	FDA, EMA
Bivalirudina	Bolo inicial de 0,10 mg/kg IV, seguido por una infusión de 0,25 mg/kg/h, ajustando la dosis para mantener un aPTT de dos veces el valor basal	FDA, EMA Especialmente indicada en trombocitopenia inducida por heparina
Pentasacáridos		
Fondaparinux	5,0 mg/día SC (< 50 kg) 7,5 mg /día SC (50-100 kg) 10 mg/día SC (> 100 kg)	FDA, EMA Especialmente indicado en trombocitopenia inducida por heparina

◀ Cuadro 4. Anticoagulación con heparinas

IV: Intravenoso. SC: Subcutáneo. FDA: Food and Drug Administration. EMA: European Medicines Agency.
aPTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

mente representadas en los estudios (cáncer, uso concomitante de antiagregantes, pacientes con riesgo elevado de sangrado, insuficiencia renal). El dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) está contraindicado con una depuración de creatinina < 30 ml/min, no se recomienda si existe disfunción hepática, requiere ajuste de la dosis en pacientes > 75 años y no debería utilizarse en caso de síndrome coronario agudo reciente. El rivaroxabán (inhibidor directo del factor Xa) comparte las mismas contraindicaciones que el dabigatrán, aunque no requiere ajuste de la dosis con la edad. El rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán en las dosis recomendadas pueden utilizarse con depuración de creatinina de entre 30 y 50 ml/min. En el análisis conjunto de dos ensayos clínicos (para TVP y para TEP), el rivaroxabán se asoció con una eficacia similar a la del tratamiento estándar [hazard ratio (HR) 0,87; IC 95% 0,66-1,19] y una reducción a la mitad en las hemorragias graves (HR 0,54; IC 95% 0,37-0,79^(9, 10)) (Cuadro 5).

Actualmente pueden utilizarse como tratamiento inicial anticoagulante en la TEP la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular, la fraxiparina y, en casos seleccionados, los anticoagulantes directos orales.

Los pacientes con cáncer activo bajo tratamiento quimioterápico, agentes biológicos o radioterapia se beneficiarían más con HBPM que con AVK.⁽¹¹⁾ Posteriormente y junto con la confirmación diagnóstica se seleccionará el anticoagulante más apropiado para el paciente.

La HNF, por su rápido comienzo de acción, vida media corta, posibilidad de titulación de la dosis y existencia de antídoto, es el anticoagulante de elección en los pacientes que puedan ser candidatos a tratamiento fibrinolítico sistémico o local, o en pacientes que presenten TVP extensa proximal que puedan beneficiarse con tratamiento fármaco-mecánico. La HNF es el anticoagulante de elección cuando el riesgo de sangrado inicial es

Cuadro 5. Anticoagulantes directos orales en la tromboembolia pulmonar

Etapa aguda Droga	Dosis y duración	Estudio	Aprobación
Apixabán	10 mg c/12 h VO, por 7 días, luego 5 mg c/12 h VO, por 6 meses	AMPLIFY AMPLIFY-EXT	EMA
Dabigatrán	150 mg c/12 h VO durante 6 meses, previa anticoagulación parenteral ≥ 5 días 150 mg c/12 h VO durante 6 meses, previa anticoagulación parenteral 5-11 días 150 mg c/12 h VO durante 6-36 meses	RECOVER RECOVER II REMEDY RE-SONATE	FDA
Rivaroxabán	15 mg c/12 h VO por 21 días, luego 20 mg/día VO por 3, 6 o 12 meses	EINSTEIN DVT EINSTEIN PE EINSTEIN EXT	FDA, EMA
Edoxabán	60 mg/día VO, previa anticoagulación con heparina 5 días durante 3, 6 o 12 meses	Hokusai-VTE	No aprobada

VO: Vía oral. FDA: Food and Drug Administration. EMA: European Medicines Agency.

elevado (cirugía reciente o inminente y trauma reciente) o cuando exista sospecha de inestabilidad clínica y/o necesidad de tratamiento fibrinolítico. También es de elección en la falla renal o hepática, en el periparto o periprocedimiento invasivo y en la obesidad mórbida.

La heparina no fraccionada es el anticoagulante de elección en los pacientes con sospecha de inestabilidad clínica que puedan ser candidatos a tratamiento fibrinolítico, fármaco-mecánico y cuando el riesgo de sangrado sea elevado. También estaría indicada en el periparto, en la falla renal o hepática y en la obesidad mórbida.

Tromboembolia pulmonar de riesgo bajo

Los pacientes con mejor pronóstico son los que no presentan ninguna de las variables de riesgo que definen la TEP de riesgo alto o de riesgo intermedio, es decir, se trata de pacientes hemodinámicamente estables, sin dilatación ni disfunción del VD, sin elevación de biomarcadores de daño miocárdico ni alteraciones electrocardiográficas de riesgo.^(12, 13) Los pacientes que se encuentran normotensos, sin elevación de biomarcadores de daño y sin disfunción del VD definen un subgrupo con menor mortalidad, cercana al 1%.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Las escalas clínicas como PESI o

PESI simplificada (sPESI) y los predictores de riesgo tomográficos son de gran utilidad y se encuentran ampliamente validados.^(5, 17-19)

Los pacientes con puntaje 0 en la escala sPESI y TnTus negativa se han propuesto como candidatos al manejo ambulatorio. La combinación del puntaje 0 de sPESI con una TnTus < 14 pg/ml identificaría a pacientes de riesgo muy bajo.⁽²⁰⁾ En el Hestia,⁽²¹⁾ un estudio prospectivo de cohorte en pacientes con TEP tratados con nadroparina seguida de AVK, los pacientes que reunían criterios para manejo ambulatorio lo hicieron desde el inicio o con < 24 horas de internación de manera segura. Los pacientes no debían presentar ninguno de los criterios que se detallan en el Cuadro 6.

En este grupo de pacientes el tratamiento comienza habitualmente con un anticoagulante parenteral, por lo general HBPM durante al menos cinco días, en superposición con AVK hasta alcanzar una razón internacional normatizada (RIN) de entre 2 y 3. Debido a las diferentes vidas medias de los factores circulantes, el efecto anticoagulante no se logra antes de los 4-7 días de tratamiento. Si bien los AVK pueden utilizarse desde el primer día (nunca antes del inicio de anticoagulantes parenterales por el riesgo protrombótico asociado en los pacientes con déficit de factores de la coagulación), es recomendable

– Posibilidad de requerir tratamiento fibrinolítico o embolectomía
– Sangrado activo o riesgo alto de sangrado
– > 24 horas de oxigenoterapia para mantener una oximetría > 90%
– La TEP ocurre bajo tratamiento anticoagulante
– Dolor intenso que requiera tratamiento intravenoso > 24 horas
– Motivo médico o social para permanecer internado (infección activa, cáncer, falta de cobertura, falta de contención familiar, barrera lingüística o intelectual)
– Depuración de creatinina < 30 ml/min
– Falla hepática grave
– Paciente embarazada
– Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina

Cuadro 6. Criterios del estudio Hestia que contraindican el manejo ambulatorio de la tromboembolia pulmonar

comenzar luego del segundo o tercer día para asegurar unos días de anticoagulación parenteral. Los pacientes que rápidamente logran una RIN de entre 2 y 3 muchas veces lo hacen a expensas del factor VII que tiene una vida media corta (7 horas), mientras que el factor II, que es el que marca la efectividad del tratamiento anticoagulante con AVK, no disminuye de manera aceptable hasta pasados algunos días y por lo tanto no se encuentran adecuadamente anticoagulados.

En los pacientes con tromboembolia pulmonar de riesgo bajo el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K debe superponerse con la anticoagulación parenteral durante al menos 4-7 días, hasta lograr un efecto anticoagulante pleno y una RIN de entre 2 y 3.

Los nuevos anticoagulantes orales podrían considerarse en este subgrupo de pacientes siempre que tengan las condiciones clínicas adecuadas (depuración de creatinina > 30 ml/min, sin falla hepática, posibilidad de costear la medicación, tener buena adherencia, sin cáncer activo, embarazo o utilización de doble antiagregación plaquetaria concomitante). Al presente solo el rivaroxabán y el dabigatrán se han aprobado para el tratamiento de la TEP y probablemente se aprueben el apixabán y el edoxabán.

Tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio

La definición actual de TEP de riesgo intermedio o submasiva involucra a los pacientes con PAS > 90 mm Hg que presenten al menos alguna variable de riesgo asociada. Sin embargo, solo la inestabilidad hemodinámica ha demostrado valor pronóstico por sí misma. Ningún otro factor de riesgo por sí solo ha demostrado que tenga el poder para justificar una intervención más agresiva que la anticoagulación.^(22, 23) La mortalidad temprana en la TEP (la ocurrida dentro de las primeras horas de la internación) es ocasionada por falla aguda del VD y *shock* cardiogénico.⁽²⁴⁾ Posteriormente, el riesgo de muerte durante la internación está determinado por la embolia recurrente y la enfermedad de base o condición clínica preexistente. Los objetivos primordiales son la pronta reversión de la sobrecarga de presión del VD, la prevención de eventos tromboembólicos recurrentes y la mejoría de la función del VD. La utilización conjunta de distintas variables son las que han demostrado tener mayor valor pronóstico y, por ello, en la actualidad deben considerarse en conjunto al momento de optar por una estrategia más intensiva, aunque no existe consenso sobre el peso que presenta cada una de ellas.

Tratamiento fibrinolítico en la tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio

La mayoría de los pacientes con TEP de riesgo intermedio o submasiva, tratados solo con tratamiento anticoagulante tienen una mortalidad cercana al 3%, por lo que el beneficio de un eventual tratamiento fibrinolítico se neutralizaría por el riesgo de sangrado. La tasa de sangrado mayor en los distintos ensayos es del 20%, mientras que la de hemorragia intracerebral es del 2% al 5%⁽²⁵⁾ según las distintas series. La hemorragia intracerebral presenta una mortalidad elevada, cercana al 75%.⁽²⁶⁾

Ningún estudio ha demostrado reducción de la mortalidad con el uso de fibrinolíticos en la TEP de riesgo intermedio en comparación con heparina.⁽²⁷⁾ De hecho, en los registros se ha observado una

tendencia a un incremento de la mortalidad.⁽²⁸⁻³⁰⁾ En los últimos años se ha verificado en distintos metaanálisis una tendencia a reducción de la mortalidad temprana en las TEP de riesgo alto y riesgo intermedio en pacientes menores de 65 años, a expensas de mayor riesgo de sangrado intracerebral y sangrado mayor.⁽³¹⁻³⁴⁾

El tratamiento fibrinolítico no está indicado de rutina en la TEP de riesgo intermedio. El mayor beneficio se obtendría en los pacientes con disfunción grave del VD más la existencia simultánea de otros factores de riesgo: dificultad respiratoria significativa y persistente, puntaje PESI elevado, elevación de troponinas, inestabilidad hemodinámica incipiente o signos clínicos o subclínicos de *shock*. Las restantes variables de riesgo que definen la TEP de riesgo intermedio, junto con la capacidad cardiorrespiratoria del paciente, las comorbilidades, los deseos del paciente y su familia y el riesgo de sangrado, permitirán seleccionar caso por caso y evaluar el riesgo-beneficio de indicar un tratamiento más intensivo.

El tratamiento fibrinolítico no está indicado de rutina en la TEP de riesgo intermedio. Su uso se limitaría a los pacientes con inestabilidad hemodinámica incipiente, o con falla del ventrículo derecho junto con elevación de troponinas y la existencia de otros factores pronósticos asociados, como un puntaje PESI elevado, disnea CF IV, desaturación y taquicardia persistentes, ácido láctico elevado o trombos en arterias lobulares.

El estudio PEITHO,⁽³⁵⁾ un ensayo controlado, aleatorizado, comparó tenecteplase más HBPM *versus* HBPM sola en pacientes normotensos que tuvieran disfunción o dilatación del VD por ecocardiograma o TC y biomarcadores de daño miocárdico (troponina T o I). La tasa de mortalidad fue del 1,2% en el grupo trombolítico y del 1,8% en el grupo control, mientras que la de hemorragia intracranéica fue del 2% en el grupo trombolítico y del 0,2% en el grupo control. El punto final combinado de muerte y colapso hemodinámico se redujo dentro de los 7 días en el grupo tratado con trombolíticos, con una reducción del punto final primario en números absolutos del 5,6% al 2,6%

(RRA 3%). El 3,4% de los pacientes en el grupo de control que recibía solo anticoagulación (17/500) presentó inestabilidad clínica que requirió tratamiento trombolítico. Asimismo, se observó un riesgo mayor de hemorragia intracerebral en mayores de 75 años con la dosis plena de tenecteplase. Existe evidencia de beneficio con la utilización de la mitad de la dosis de tenecteplase en los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST, con reducción del riesgo de hemorragia intracranéica en mayores de 75 años.⁽³⁶⁾ El estudio MOPETT⁽³⁷⁾ utilizó, en pacientes con TEP de riesgo intermedio, la mitad de la dosis de alteplase. Se observó una reducción de la presión en la arteria pulmonar y de la TEP recurrente a los 28 meses de seguimiento. Este estudio mostró que la utilización de la mitad de la dosis es segura, aunque su utilidad clínica aún no está bien establecida. Los mismos autores utilizaron el mismo esquema de dosis reducida de alteplase seguida de rivaroxabán en pacientes con TEP de riesgo intermedio, con resultados promisorios.⁽³⁸⁾ El estudio TOPCOAT,⁽³⁹⁾ de pequeñas dimensiones, comparó tenecteplase con HBPM en pacientes con TEP de riesgo intermedio. En este estudio se evaluó la evolución intrahospitalaria, a los 50 días y a los 3 meses de seguimiento; se encontró una reducción de los días de internación y se constató una mejora en la calidad de vida.

En los últimos años ha surgido evidencia sobre la utilidad del tratamiento endovascular en la TEP submasiva y la posibilidad de utilizar dosis menores de fibrinolíticos locales, con eventual menor riesgo de sangrado. Se ha observado la necesidad de que el fibrinolítico se infunda dentro del trombo preferentemente con fragmentación, maceración o lisis mecánica para mejor penetración de la droga. La administración del fibrinolítico a través de otro tipo de catéteres que no penetran en el trombo frecuentemente resulta inefectiva, ya que el flujo preferencial se produce a través del vaso permeable y no del que está obstruido por el trombo.

El estudio ULTIMA⁽⁴⁰⁾ (Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism), controlado aleatorizado y multicéntrico, incluyó 59 pacientes (63 ± 14 años) con TEP sintomática, que en la angiografía tuvieron evidencia de embolia en al menos una rama principal o arteria

lobular proximal del lóbulo inferior y un *índice diámetro del VD / diámetro del VI* ≥ 1 en la vista de 4 cámaras apical. Este estudio mostró que el tratamiento fibrinolítico con 10 a 20 mg de rtPA en infusión local durante 15 horas y guiado por catéter *versus* solo anticoagulación con HBPM redujo de manera significativa el *índice diámetro del VD / diámetro del VI* dentro de las 24 horas ($0,30 \pm 0,20$ vs. $0,03 \pm 0,16$; $p < 0,001$), sin incremento en el riesgo de sangrado.

El estudio SEATTLE I fue un estudio retrospectivo de seguridad y eficacia del tratamiento con dosis bajas de fibrinolíticos guiados por catéter. El SEATTLE II⁽⁴¹⁾ fue un ensayo prospectivo, multicéntrico con solo una rama de tratamiento, en el que en 150 pacientes se evaluó la eficacia de la utilización de trombolíticos locales guiados por catéteres (1 mg/h de alteplase durante 24 horas con catéter unilateral o durante 12 horas con catéter bilateral) en pacientes con TEP de riesgo alto (20%) y de riesgo intermedio (80%) para determinar la seguridad y la eficacia en reducción de la disfunción del VD, definida como el *índice diámetro del VD / diámetro del VI* $> 0,9$. La media de reducción del índice fue de 1,55 preprocedimiento a 1,13 a las 48 horas del procedimiento ($p < 0,0001$).

Se encuentran en curso otros ensayos para determinar si existe una indicación para el tratamiento endovascular de la TEP submasiva. El SEATTLE *extensión* evaluará el impacto del tratamiento endovascular en la presión arterial pulmonar a los 90 días y en calidad de vida.

Si bien existen datos provenientes de algunos estudios que han arrojado resultados favorables del tratamiento endovascular, son necesarios estudios más grandes para su indicación, especialmente en los pacientes de riesgo intermedio.

Actualmente están recomendados los regímenes acelerados de fibrinolíticos. Los más utilizados en nuestro medio son la estreptoquinasa, con una dosis de 1.500.000 UI en 2 horas (régimen acelerado). La dosis tradicional de 250.000 UI en 30 minutos, seguida de infusión de 100.000 UI/h durante 12-24 horas actualmente no se recomien-

da por el mayor riesgo de sangrado. Otra opción es el alteplase (rtPA), 100 mg en infusión durante 2 horas o 0,6 mg/kg durante 15 minutos (dosis máxima 50 mg) en pacientes críticos. El alteplase puede utilizarse junto con infusión de HNF, aunque también puede evitarse para minimizar el riesgo de sangrado.

Tromboembolia pulmonar masiva o de riesgo alto

La mortalidad de la TEP en esta categoría de riesgo es elevada y suele ser mayor del 15% (hasta del 60%); la mayoría de los pacientes fallecen en las primeras horas y podría representar una de las causas más frecuentes de muerte súbita hospitalaria.⁽⁴²⁾

Incluye cuatro grupos de pacientes: **1) signos clínicos de hipoperfusión tisular, bajo gasto cardíaco con shock inminente y mala perfusión periférica** (disnea en CF IV, rodillas frías, livideces, sudorosos, con sensorio alterado, habitualmente taquicárdicos y con caída del ritmo diurético); **2) shock manifiesto con tendencia a la hipotensión** (PAS < 90 mm Hg) no explicable por otra causa (taquiarritmia, hipovolemia, taponamiento, neumotórax hipertensivo); **3) hipotensión sostenida que requiera apoyo inotrópico o vasopresor, insuficiencia respiratoria** con o sin requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica (ARM) y el peor escenario clínico, **4) paro cardiorrespiratorio (recuérdese que la TEP es una de las "T" para considerar como causas de paro cardiorrespiratorio: Taponamiento TEP-trombosis coronaria, Tórax a tensión, Tóxicos, Traumatismo con hipovolemia).**

Los pacientes con TEP masiva o de riesgo alto requieren un diagnóstico precoz y tratamiento intensivo con el objetivo de disminuir su elevada mortalidad (que puede llegar al 60%).

Es importante considerar que frente a un paciente con sospecha de TEP y *shock*, la ausencia de dilatación o falla del VD obliga a buscar un diagnóstico alternativo.

Tratamiento de la tromboembolia pulmonar masiva o de riesgo alto

La HNF es de elección en este tipo de pacientes por su rápido comienzo de acción y corta duración.

Estas cualidades son útiles tanto para controlar el sangrado cuando este se presenta o para indicar un tratamiento más agresivo, como cirugía, fibrinolíticos sistémicos o por catéteres.

La evidencia actual sugiere que este subgrupo es el que más se beneficia con el tratamiento fibrinolítico; el número necesario a tratar (NNT) es de 59 pacientes para disminuir la mortalidad por cualquier causa y el número necesario de daño (NND o NNH, del inglés *number needed to harm*) es de 78 casos tratados para ocasionar una hemorragia intracerebral. En un metaanálisis⁽¹⁶⁾ se encontró una reducción significativa del punto final combinado de muerte o TEP recurrente solamente cuando los fibrinolíticos se indicaron en pacientes con TEP masiva (9,4% en el grupo tratado con fibrinolíticos *versus* 19% en pacientes con TEP masiva y tratamiento anticoagulante, OR: 0,45; IC 95% 0,22-0,92). Cuando los fibrinolíticos se indicaron en pacientes con TEP submasiva, la diferencia en la incidencia de muerte y TEP recurrente no fue estadísticamente significativa.⁽²⁰⁾

Incluso en los registros de TEP, que incluyeron pacientes añosos con comorbilidades y que se encontraban con PAS < 90 mm Hg o en ARM se encontró una mortalidad menor en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico; el OR para muerte intrahospitalaria (0,11-0,62) favoreció el tratamiento fibrinolítico, independientemente de la edad y de la existencia de comorbilidades.⁽⁴³⁾

El riesgo de hemorragia mayor es de aproximadamente el 20% y el de hemorragia intracerebral (frecuentemente mortal) se encuentra en el 2-5%.⁽³¹⁾ En el estudio de Wang y cols.⁽⁴⁴⁾ se utilizó la mitad de la dosis de alteplase *versus* la dosis de 100 mg en pacientes con TEP de riesgo alto y se halló una eficacia similar con una tendencia a menor sangrado mayor, especialmente en aquellos con peso < 65 kg.

En los pacientes con riesgo clínico alto y riesgo de sangrado bajo deberían considerarse el tratamiento fibrinolítico. En aquellos con riesgo de sangrado alto se podría considerar la mitad de la dosis de fibrinolíticos o tratamiento por catéteres,

con o sin infusión de dosis bajas de fibrinolíticos locales. En los pacientes con contraindicación para anticoagulación deberán considerarse la cirugía o la trombofragmentación.

Los pacientes con TEP de riesgo alto y ausencia de contraindicaciones para el empleo de fibrinolíticos deberían recibir este tratamiento. En los casos con riesgo de sangrado alto pueden considerarse alternativas terapéuticas, como el tratamiento endovascular.

El tratamiento endovascular con catéteres con lisis del trombo por fragmentación, maceración o mecanismos reolíticos, con o sin infusión de trombolíticos locales, se encuentra en desarrollo y podría ser una alternativa de tratamiento efectivo, especialmente en pacientes con riesgo de sangrado alto. El registro PERFECT⁽⁴⁵⁾ se encuentra evaluando el rol del tratamiento endovascular en la TEP masiva y analizará la evolución de los pacientes, sus complicaciones y técnicas utilizadas.

Evaluación del riesgo de sangrado

La utilización de anticoagulantes o trombolíticos acarrea un riesgo mayor de sangrado. El beneficio clínico existirá en la medida en que puedan identificarse aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado (especialmente sangrado mayor e intracerebral). La edad y la existencia de comorbilidades se han asociado con un riesgo de sangrado mayor.⁽⁴⁶⁾ El beneficio del tratamiento fibrinolítico en las TEP de riesgo alto e intermedio es menor por el elevado riesgo de sangrado mayor, especialmente en pacientes > 65 años.⁽²⁰⁾ En la enfermedad tromboembólica venosa no existen escalas de riesgo de sangrado suficientemente validadas. La escala de riesgo de sangrado en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa surgida del registro RIETE⁽⁴⁷⁾ (Cuadro 7) incluyó pacientes principalmente con TVP aunque también con TEP. Otras escalas que pueden utilizarse son la del American College of Chest Physicians⁽⁴⁸⁾ o la obtenida de un estudio observacional sobre tratamiento fibrinolítico en la TEP de la Cleveland Clinic.⁽⁴⁹⁾ En nuestra opinión, el riesgo de sangrado es elevado frente a la existencia de contraindicaciones **absolutas** (antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico,

Variable	Puntaje
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina > 1,2 mg/dl	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Edad > 75 años	5

0 = Riesgo bajo; 1-4 = Riesgo intermedio; > 4 = Riesgo alto.

▲ Cuadro 7. Escala de riesgo de sangrado RIETE modificada

neoplasia cerebral, trauma craneal en los 2 meses previos, neurocirugía craneal o espinal en los 2 meses previos, sangrado activo, sangrado mayor en los 6 meses previos, disección aórtica) o **relativas** [diátesis hemorrágica, hipertensión arterial (> 180/110 mm Hg), accidente cerebrovascular isquémico < 2 meses, cirugía en los 10 días previos, plaquetopenia < 100.000/mm³] o la existencia de cualquiera de los siguientes **factores de riesgo de sangrado**: cirugía mayor dentro de las 3 semanas, punción vascular de sitio no compresible (subclavia, yugular), edad > 75 años, sangrado gastrointestinal dentro de los 3 meses, reanimación cardiopulmonar > 10 minutos, PAS > 180 mm Hg al ingreso, balón de contrapulsación intraaórtico, trombo en cavidades izquierdas, sangre oculta en materia fecal positiva, bilirrubina > 3 mg/dl, RIN > 1,7, porcentaje supratrapéutico de aPTT dentro de las 72 horas posteriores al fibrinolítico, uso de antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), uso de enoxaparina en vez de HNF, bajo peso corporal, puntaje alto de la escala de riesgo de sangrado RIETE.⁽⁴⁷⁾

Conclusiones del tratamiento intensivo en la tromboembolia pulmonar

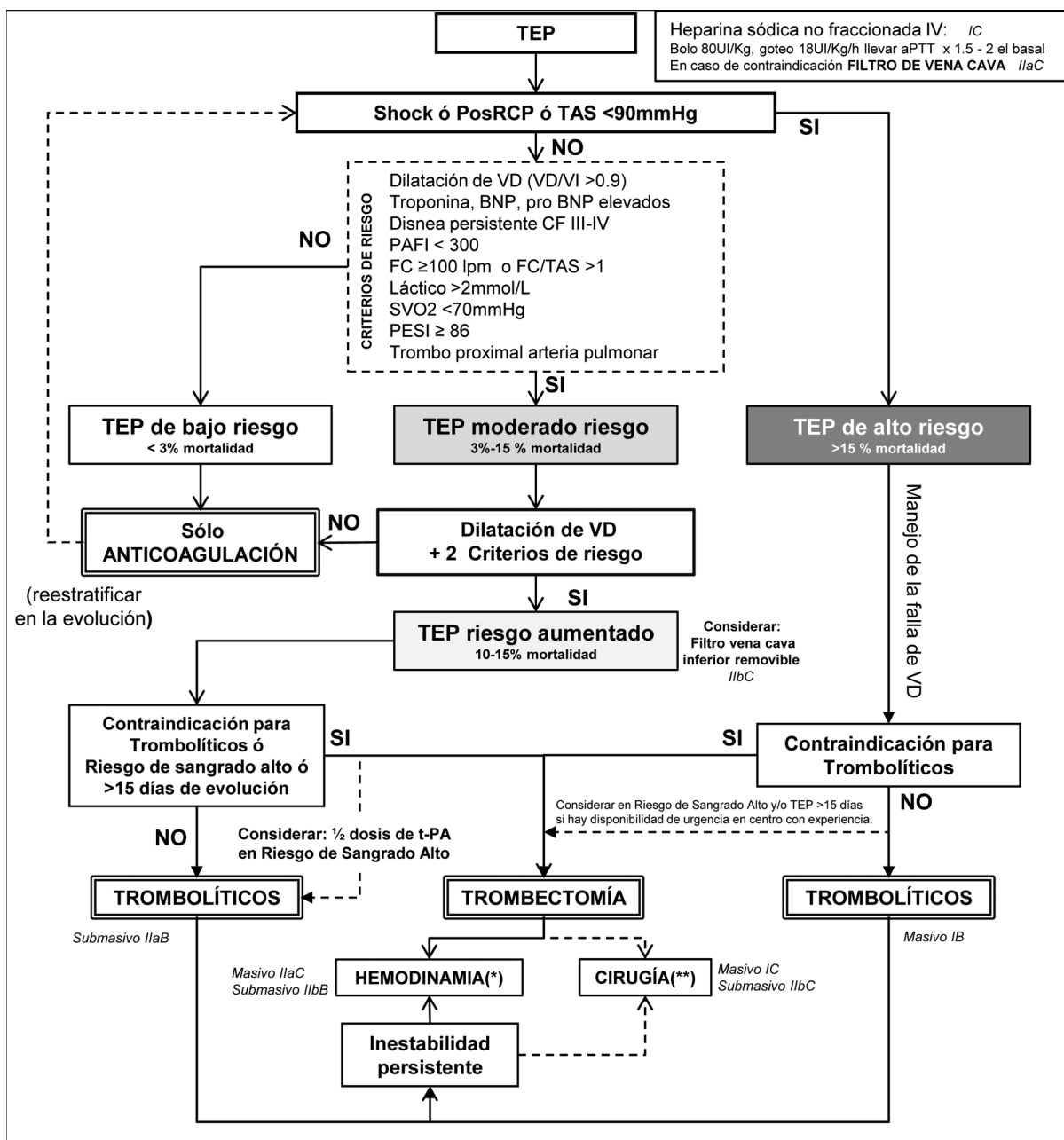
- **RIESGO CLÍNICO ALTO + RIESGO DE SANGRADO BAJO:** Considerar tratamiento fibrinolítico.
- **RIESGO CLÍNICO ALTO + RIESGO DE SANGRADO ALTO:** Considerar la administración de la mitad de la dosis de trombolíticos o el tratamiento por catéter incluyendo fibrinolíticos locales.
- **CIRUGÍA:** Considerarla en riesgo clínico alto con contraindicación de tratamiento fibrinolítico o anticoagulación. Riesgo clínico alto más sospecha de trombo organizado (semanas

de evolución). Preexistencia de enfermedad tromboembólica crónica y TEP sobreagregada. Trombo en tránsito. TVP con foramen oval permeable, comunicación interauricular o comunicación interventricular.

- **Pacientes con paro cardiorrespiratorio inminente o posparo cardiorrespiratorio:** Puede indicarse alteplase 50 mg en bolo intravenoso como medida de salvataje. En centros con capacidad quirúrgica y si el contexto clínico lo permite, considerar la tromboendarterectomía quirúrgica de emergencia (*just one shot*).
- **Colocar filtro de vena cava inferior transitorio:** TVP + 1 factor de riesgo (contraindicación de anticoagulación, trombo sénil, paciente inestable, escasa reserva cardiorrespiratoria). La mayoría de los pacientes con TEP submasiva tratados con anticoagulación tienen una **mortalidad < 3%**. Los pacientes con TEP de riesgo intermedio (aumentado) con disfunción del VD y características clínicas de riesgo tendrían una **mortalidad cercana al 10%**; por ello, es importante **identificar al subgrupo de pacientes con más riesgo que podrían beneficiarse con tratamiento fibrinolítico**. El riesgo de **hemorragia intracerebral mortal asociada con trombolíticos** sistémicos es del **2% al 5%**.
- **NO EXISTE** al presente ningún estudio controlado aleatorizado que haya demostrado **disminución de la mortalidad con trombolíticos** en la **TEP submasiva**.
- **La decisión de utilizar trombolíticos en la TEP submasiva** debe tomarse caso por caso: evaluar riesgo-beneficio, especialmente la existencia de descompensación hemodinámica inminente o signos de *shock* incipientes, disfunción grave del VD con elevación de troponinas. Considerar las preferencias del paciente, ubicación proximal y tamaño del trombo, riesgo de sangrado y tiempo de evolución de la TEP (< 15 días).

Algoritmo de manejo del de la tromboembolia pulmonar

Frente a la sospecha clínica de TEP debe indicarse, en ausencia de contraindicación para anticoa-



Contraindicaciones de trombolíticos
Absolutas: antec ACV hemorrágico, neoplasia cerebral, trauma craneal ó cirugía craneoespinal < 2 meses, sangrado activo o mayor < 6meses, disección aórtica. **Relativas:** diátesis hemorrágica, HTA>180/110mmHg, ACV isquémico<2 meses, cirugía <10 días, plaquetas<100.000mm3. **La contraindicación absoluta se relativiza en caso de colapso inminente.**

Riesgo de sangrado Alto (al menos uno):

- Cirugía mayor< 3 semanas
- Punción vascular no compresible >75 años
- RCP >10min
- Balón de contrapulsación aórtico
- Trombo en cavidades izquierdas
- Bilirrubina >3mg/dl
- RIN > 1.7
- Uso de antiagregantes ó HBPM
- Bajo peso corporal
- RIETE >4

Escala de RIETE (modificada)

Variable	Puntaje
Hemorragia mayor < 1 mes	2.0
Creatinina> 1.2mg/dl	1.5
Anemia	1.5
Cáncer	1
Edad >75 años	5
Alto riesgo suma >4	

(*) **Preferir de acuerdo a :** disponibilidad y experiencia. Considerar infusión local de t-PA en dosis bajas (<20mg)
 (**)**Preferir cuando:** trombo en cavidad cardiaca, CIA, indicación de ECMO o asistencia circulatoria derecha, sospecha de trombo organizado en arteria pulmonar >2 semanas (difícil respuesta a líticos)

Dosis de trombolíticos:
 1)Alteplase (t-PA) 100 mg en 2 h ó 0.6 mg/kg en 15 min (máx 50 mg) (no hace falta suspender la heparina en riesgo de sangrado bajo).
 2) Estreptoquinasa (STK) 1.500.000UI en 120 min sin heparina.

gulación con heparina no fraccionada de 80 UI/kg (aproximadamente 5.000 UI) en bolo endovenoso (Indicación Clase IC). En caso de existir contraindicación debería colocarse un filtro removible de vena cava (Indicación IIaC). Luego de realizado el diagnóstico de TEP debe estratificarse el riesgo. La TEP de alto riesgo está definida por la existencia de shock, pos paro cardíaco o en presencia de hipotensión (PAS <90 mm Hg) sostenida y no explicable por hipovolemia, arritmia o sepsis. Estos pacientes pueden recibir trombolíticos en ausencia de contraindicaciones (Clase IB); sin embargo, en los pacientes con alto riesgo de sangrado y aquellos con sospecha de trombo organizado que no responderán a trombolíticos (>15 días de evolución) podrá considerarse la trombectomía quirúrgica (Clase IC) o por hemodinamia (Clase IIaC). La trombectomía por hemodinamia se preferirá de acuerdo a disponibilidad y experiencia y podrá considerarse la utilización de dosis bajas de t-PA (< 20 mg). La trombectomía quirúrgica se preferirá frente a la existencia de trombo en cavidad cardíaca, comunicación interauricular, indicación de ECMO o asistencia circulatoria derecha y frente a la sospecha de trombo organizado que no responderá a líticos (>15 días). La TEP de bajo riesgo incluye a los pacientes que no presentan ninguna variable de riesgo y por lo tanto solo recibirán anticoagulación. La TEP de riesgo moderado está definido por la existencia de alguna variable de riesgo (PESI \geq 86, dilatación del VD, elevación de troponinas o BNP, hipoxemia, disnea CF III-IV, FC \geq 100, FC/PAS >1, láctico elevado, SVO₂ < 70%, trombo proximal en tronco o ramas principales pulmonares). La existencia de dilatación del VD y al menos 2 factores de riesgo definen un subgrupo de riesgo aumentado. En estos pacientes deberá considerarse el traslado a un centro con capacidad de trombectomía. Aquellos que no presenten riesgo aumentado recibirán solo anticoagulación y reevaluación durante la evolución. En el subgrupo de riesgo aumentado también habrá que valorar el riesgo de sangrado para definir la estrategia de revascularización. Si el riesgo de sangrado es elevado, se considerará la trombectomía por hemodinamia (Clase IIbB) o quirúrgica (Clase IIbC) y en ocasiones se utilizará

una dosis reducida de tPA (IIbC), mientras que si el riesgo de sangrado no es elevado, podrán utilizarse trombolíticos (Clase IIaB). La colocación de un filtro removible en la vena cava inferior deberá considerarse en aquellos casos que presenten nueva embolia pulmonar a pesar de la anticoagulación (Clase IB), quienes vayan a trombectomía quirúrgica (Clase IIbC) y aquellos en quienes se considere que una nueva embolia podría ocasionar la muerte del paciente (Indicación IIbC).

Agradecimiento

Al Dr. Horacio E. Fernández por su colaboración en la confección del algoritmo de manejo de la TEP.

Referencias

(La bibliografía en negrita es la que los autores destacan como lectura complementaria al texto. Se encuentra a su disposición en nuestra biblioteca o a través de www.sac.org.ar [tres, sin cargo]).

1. Registro Argentino de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Rev Argent Cardiol 2013;81:251-7.
2. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism. The ADJUST-PE Study. JAMA 2014;311:1117-24.
3. **2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) Authors/Task Force Members: Stavros Konstantinides (Chairperson) (Germany/Greece), Adam Torbicki (Co-chairperson), et al. ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu283**
4. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuß G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2010;31:1836-44.
5. John G, Marti C, Poletti P-A, Perrier A. Hemodynamic indexes derived from computed tomography angiography to predict pulmonary embolism related mortality. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 363756, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/363756>
6. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics,

- management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department. Initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-6.
7. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-702.
 8. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
 9. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
 10. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97.
 11. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) Investigators. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
 12. **Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, 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;123:1788-830.**
 13. Hakemi E, Alyousef T, Hakemi J. The in hospital prognostic value of a negative ultrasensitive cardiac troponin in patients with acute pulmonary embolism: a possible paradigm shift in patient triage and management. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A1483.
 14. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klosternann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
 15. Palmieri V, Gallotta G, Rendina D, De Bonis S, Russo V, Postiglione A, et al. Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with nonmassive pulmonary embolism in the Emergency Department in combination with clinically based risk score. *Intern Emerg Med* 2008;3:131-8.
 16. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005;96:303-5.
 17. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
 18. **Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al, for the RIETE investigators. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.**
 19. Venetz C, Jiménez D, Méan M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost* 2011;106:423-8.
 20. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Embolism: A prospective validation study embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary. *Circulation* 2011;124:2716-24.
 21. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HMA, Hovens MMC, Jonkers GJPM, van Kralingen KW, Kruip MJHA, Vlasveld T, de Vreede MJM, Huisman MV, on behalf of The Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-7.
 22. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;136:974-82.
 23. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108(18):2191-4.
 24. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
 25. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editors. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006;13:17-29.
 26. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.
 27. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a metaanalysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
 28. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113:577-82.
 29. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, Monreal M. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary

- embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2006;130:1817-22.
30. Schreiber D, Lin B, Liu G, Briese B, Hiestand B, Slatter D, Kline J, Pollack C. Variation in therapy and outcomes in massive pulmonary embolism from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry (EMPEROR). *Acad Emerg Med* 2009;16(S77).
 31. **Marti C, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systematic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* (2014). doi: 10.1093/eurheartj/ehu218 First published online: June 10, 2014.**
 32. **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;311:2414-21.**
 33. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;133:357-63.
 34. Liu Y, Lu Y, Song J, Li D, Liu H, Yang J, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for hemodynamically stable patients experiencing an acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134:50-6.
 35. **Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.**
 36. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
 37. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-7.
 38. Sharifi M, Freeman W, Bay C, Sharifi M, Schwartz F, Skrocki L. Paradigm shift in the treatment of pulmonary embolism: safe dose thrombolytics plus rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A1475.
 39. Kline J. The TOPCOAT trial. Presented at the 2013 American College of Cardiology meeting; March 9-11, 2013; San Francisco, CA.
 40. **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;129:479-86.**
 41. Goldhaber SZ. SEATTLE II: A New Way of Treating Pulmonary Embolism. American College of Cardiology Scientific Symposium in Washington, DC. April 17, 2014.
 42. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. *Chest* 2006;129:1282-7.
 43. Stein PD, Fadi Matta F. The treatment of unstable pulmonary embolism in the elderly and those with comorbid conditions. *Am J Med* 2013;126:304-10.
 44. Wang C, Zhai Z, Tang Y, et al. 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(2):254-62.
 45. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01097928>
 46. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;134:69-72.
 47. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al, RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
 48. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:419S-94S.
 49. Curtis GM, Lam SW, Reddy AJ, Bauer SR. Risk factors associated with bleeding after alteplase administration for pulmonary embolism: A case-control study. *Pharmacotherapy* 2014;34:818-25.