



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso intersociedades español sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de pacientes con tromboembolia pulmonar[☆]



D. Jiménez^{a,b,*} y F. Uresandi^c, en representación del Consenso Inter-Sociedades Español sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar[◇]

^a Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Bilbao, España

Recibido el 11 de mayo de 2013; aceptado el 19 de julio de 2013

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Pulmonary embolism;
Venous thromboembolic disease;
Deep venous thrombosis;
Anticoagulants

Resumen

Precedente: La tromboembolia de pulmón (TEP) es la tercera causa de muerte cardiovascular, después del infarto agudo de miocardio y del ictus, y supone un importante problema de salud.

Objetivo: Seis sociedades médicas españolas involucradas en la atención de pacientes con TEP han elaborado un documento de consenso, que aporta recomendaciones sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la TEP en función de la calidad de la evidencia disponible, del balance entre el riesgo y el beneficio de las intervenciones, y del coste.

Método: Se partió de 2 documentos ampliamente conocidos (ACCP 2012 y NICE 2013) que utilizan el sistema GRADE. Adicionalmente, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía (entre enero de 2012 y marzo de 2013). A partir de todos estos documentos, 2 autores elaboraron un manuscrito de base para la discusión final (panel constituido por los coordinadores de las sociedades científicas participantes).

Resultado: El consenso se alcanzó mediante discusión entre los miembros del panel, considerando los beneficios y riesgos de las intervenciones, la práctica clínica habitual, las recomendaciones de otras normativas, la preferencia de los pacientes y los criterios de equidad.

Conclusión: En total se hacen 42 recomendaciones o sugerencias.

© 2013 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Publicación original: Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, Zamorano JL, Jiménez S, Ruiz-Artacho P, Lozano F, Romera A, Jiménez D; en representación del Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Consenso nacional en el diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento de pacientes con embolismo pulmonar. Arch Bronconeumol 2013;49:534–47.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: djc.69.98@yahoo.com (D. Jiménez).

◇ Una lista completa de las sociedades y de los autores participantes está disponible en el anexo A.

KEYWORDS

Pulmonary embolism;
 Venous thromboembolic disease;
 Deep venous thrombosis;
 Anticoagulants

Spanish medical societies consensus on the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with pulmonary embolism

Abstract

Background: Pulmonary embolism (PE) is a serious health problem and is the third cause of cardiovascular death, after acute myocardial infarction and stroke.

Objective: A consensus document has been prepared by six Spanish medical societies involved in the treatment of patients with PE. The document presents recommendations on the diagnosis, prognosis, and treatment of PE, taking into account the quality of the available evidence, the risk-benefit ratio of the treatments, and the costs.

Method: Two widely known documents (ACCP 2012 and NICE 2013) that use the GRADE system were distributed. A systematic review of the literature was performed between January 2012 and March 2013. Two authors prepared a manuscript using all these documents as a basis for the final discussion by a panel consisting of the coordinators of the participating Scientific Societies.

Results: A consensus was reached after discussion by the members of the panel, taking into consideration the benefits and risks of the treatments, normal clinical practice, the recommendations in other guidelines, patient preference, and equity criteria.

Conclusion: A total of 42 recommendations or suggestions were made.

© 2013 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Sociedades médicas españolas involucradas en la atención de pacientes con tromboembolia de pulmón (TEP) han elaborado un documento de consenso sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la TEP en función de la calidad de la evidencia disponible, del balance entre riesgo/beneficio de las intervenciones, y del coste. Se partió de 2 documentos^{1,2} que utilizan el sistema GRADE³. Adicionalmente, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía (enero de 2012-marzo de 2013). A partir de estos documentos 2 autores elaboraron un manuscrito de base para la discusión final (panel constituido por los coordinadores de las sociedades científicas participantes). El consenso se alcanzó mediante discusión entre los miembros del panel, considerando los beneficios y riesgos de las intervenciones, la práctica clínica habitual, las recomendaciones de otras normativas, la preferencia de los pacientes y los criterios de equidad.

La TEP supone el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido (émbolo) del territorio venoso. En la mayoría (90-95%) el émbolo procede de una trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores, a menudo asintomática.

Los factores de riesgo (tabla 1) para desarrollar TEP están relacionados con los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. Cuando la TEP se asocia a factores de riesgo desencadenantes se denomina *provocada* o *secundaria*; en caso contrario, *espontánea* o *idiopática*.

Se estima una incidencia de TEP de 1/1.000 hab./año y, según el Ministerio de Sanidad español, en el año 2010, se diagnosticaron 22.250 casos con una mortalidad hospitalaria del 8,9%.

Diagnóstico

Ninguna prueba aislada es sensible y específica para confirmar o descartar una TEP aguda sintomática. Por ello, se combinan sospecha clínica, dímero D y pruebas de imagen. Los

algoritmos diagnósticos mejoran el pronóstico de los pacientes con sospecha de TEP⁴. Proponemos dos algoritmos para pacientes estables hemodinámicamente con sospecha de TEP (figs. 1 y 2) y otro para inestables (fig. 3). Inicialmente el proceso diagnóstico no justifica demoras terapéuticas.

Tabla 1 Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa

<i>Riesgo alto</i>
Prótesis o fractura de cadera o rodilla
Cirugía mayor
Politraumatismo
Daño espinal
<i>Riesgo moderado</i>
Inmovilización con férula de escayola de EEII
Ictus con parálisis de EEII
Puerperio
TEP o TVP previa
Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos
Trombofilia
Cáncer
Quimioterapia
Fármacos antipsicóticos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Artroscopia de rodilla
Catéteres o dispositivos venosos centrales
<i>Riesgo bajo</i>
Edad avanzada
Cirugía laparoscópica
Reposo cama > 3 días
Viajes prolongados de > 6-8 h
Obesidad mórbida
Varices
Embarazo

EEII: extremidades inferiores; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

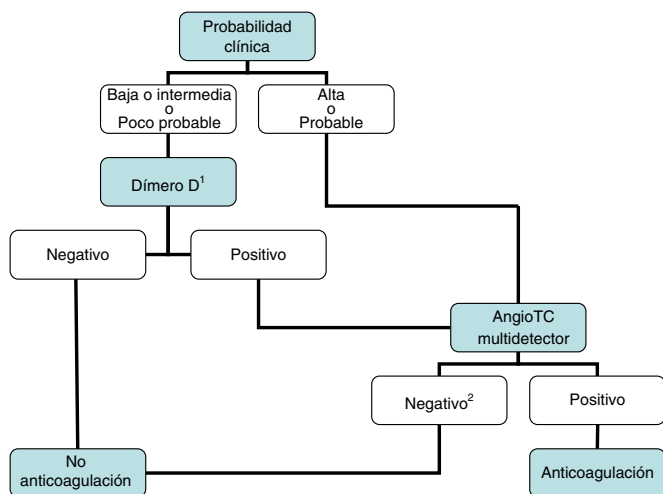


Figura 1 Angio-TC multidetector: algoritmo diagnóstico para el paciente ambulatorio estable hemodinámicamente.

¹Se refiere a un dímero D de alta sensibilidad. En caso de dímero D menos sensible, solo descarta la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o TEP poco probable.

²En caso de probabilidad clínica alta y angioTC multidetector negativa, se sugieren pruebas diagnósticas adicionales (gammagrafía V/Q y/o eco doppler de extremidades inferiores).

Angio-TC: angiotomografía computarizada.

- Se recomienda iniciar precozmente (antes de los resultados de las pruebas diagnósticas) el tratamiento anticoagulante en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta de TEP.

Sospecha clínica

Se debe considerar una TEP aguda sintomática en disnea de nueva aparición, empeoramiento de disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa, particularmente cuando las pruebas básicas

Tabla 2 Radiografía de tórax y electrocardiograma en la tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Radiografía de tórax	Electrocardiograma
Normal ≈ 50%	Normal ≈ 50%
Derrame pleural de pequeña cuantía	Taquicardia sinusal
Opacidades (áreas de infarto pulmonar)	Inversión onda T en precordiales derechas
Joroba de Hampton	Bloqueo de rama derecha
Atelectasias laminares	Patrón S1Q3T3
Oligohemia local	Arritmias cardíacas
Ligera elevación del hemidiafragma	
Aumento de arterias pulmonares	
Cardiomegalia	

(radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) no descartan diagnósticos diferenciales. La [tabla 2](#) recoge los hallazgos radiológicos y electrocardiográficos habituales en la TEP.

La evaluación mediante reglas de predicción de probabilidad clínica clasifica a los pacientes en 3 categorías de distinta prevalencia de TEP (10% para probabilidad baja, 25% intermedia y > 60% alta) y facilita la interpretación de las demás pruebas diagnósticas. Las escalas de Wells y de Ginebra ([tablas 3 y 4](#)) están ampliamente validadas.

- Se recomienda utilizar escalas clínicas tipo (Wells o Ginebra) como primer escalón en la aproximación diagnóstica al paciente hemodinámicamente estable con sospecha de TEP.

Dímero D

Prueba de alta sensibilidad pero baja especificidad, pues su elevación también se asocia a otras situaciones (edad avanzada, infección, cáncer, embarazo, etc.).

Tabla 3 Escala de Wells de puntuación para la graduación de la probabilidad clínica en la tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Escala de Wells	Puntuación
Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP	3,0
Síntomas o signos de TVP	3,0
Antecedentes de TEP o TVP	1,5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes	1,5
Frecuencia cardíaca > 100/min	1,5
Hemoptisis	1,0
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses	1,0

Para dímero D muy sensible		Para dímero D menos sensible	
Baja probabilidad:	< 2 puntos	TEP poco probable:	< 4 puntos
Intermedia probabilidad:	2-6 puntos	TEP probable:	> 4 puntos
Alta probabilidad:	> 6 puntos		

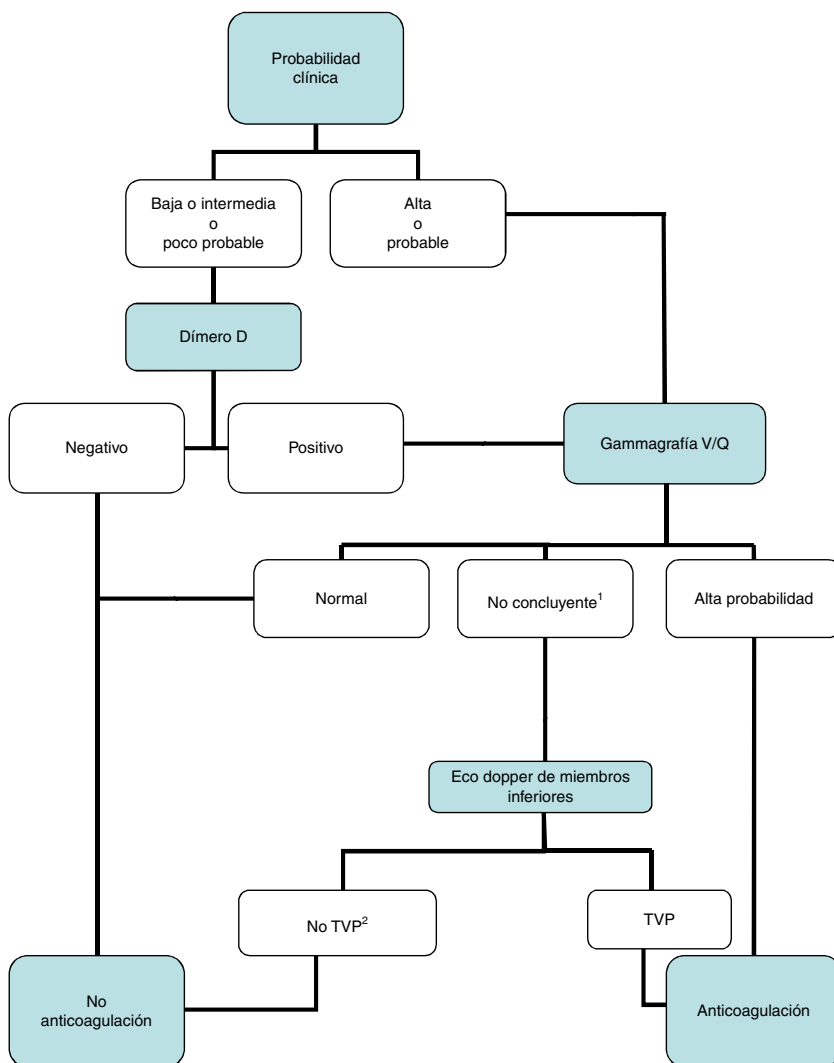


Figura 2 Gammagrafía V/Q: algoritmo diagnóstico para el paciente ambulatorio estable hemodinámicamente.

¹Se refiere a gammagrafías V/Q de baja o intermedia probabilidad.

²En caso de alta probabilidad clínica, gammagrafía de perfusión no concluyente, y eco de miembros inferiores negativa, se debe valorar la necesidad de angio-TC multidetector, de acuerdo con el especialista correspondiente.

Angio-TC: angiotomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

En pacientes normotensos con probabilidad de TEP baja o intermedia, un dímero D de alta sensibilidad negativo excluye el diagnóstico de TEP. En estos pacientes que no son anticoagulados, la incidencia de TEP en los 3 meses es de 0,14%⁵. Los métodos de determinación de dímero D (tabla 5) de sensibilidad moderada o baja solo excluyen la enfermedad en el grupo de pacientes con probabilidad clínica baja (o con TEP improbable según la escala de Wells dicotómica).

- Se recomienda conocer la sensibilidad del método de determinación de dímero D usado en cada medio.
- Un dímero D de alta sensibilidad negativo excluye la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia.
- Un dímero D de sensibilidad moderada o baja negativo excluye la TEP en pacientes con probabilidad clínica baja (o TEP improbable).

- Se recomienda no realizar una determinación de dímero D en pacientes con probabilidad clínica alta para TEP.

Pruebas de imagen

Angiografía torácica por tomografía computarizada multidetector

De elección para el diagnóstico de TEP. En un metaanálisis⁶, el riesgo tromboembólico de los pacientes que no fueron anticoagulados a partir de una angio-TC negativa fue de 1,2%, con un riesgo de TEP fatal de 0,6%. PIOPED II⁷ evaluó la utilidad diagnóstica de la angio-TC de 4, 8 o 16 detectores en pacientes con sospecha de TEP (sensibilidad del 83% y especificidad del 96%). Al indicar una angio-TC es importante conocer sus inconvenientes en la población general, mujeres (embarazadas) y pacientes con insuficiencia renal^{8,9}.

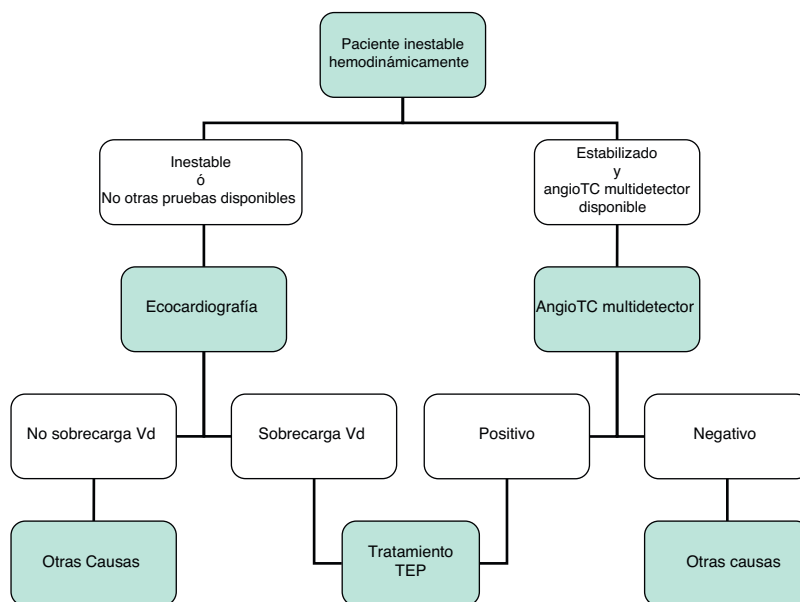


Figura 3 Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable hemodinamicamente con sospecha de tromboembolia de pulmón. Angio-TC: angiotomografía computarizada; Vd: ventrículo derecho; TEP: tromboembolia de pulmón.

- Una angio-TC multidetector (técnicamente adecuada) negativa descarta la TEP, excepto en los pacientes con probabilidad clínica alta para la enfermedad.
- Se recomienda la realización de pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con sospecha de TEP y angio-TC multidetector no concluyente.
- Se sugiere la realización de pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con sospecha alta de TEP y una angio-TC multidetector negativa.
- Se recomienda no realizar de forma rutinaria flebografía por TC para incrementar el rendimiento diagnóstico de la angio-TC multidetector.

Gammagrafía pulmonar ventilación perfusión

Reservada para pacientes con alergia a contrastes yodados, insuficiencia renal o mujeres embarazadas con sospecha de TEP donde el ecodoppler (ED) venoso ha sido negativo, y siempre que la radiografía de tórax sea normal.

En el estudio PIOPEd¹⁰ la gammagrafía fue diagnóstica (normal o de alta probabilidad) en tan solo el 30-50% de los pacientes. En el resto, la gammagrafía ventilación perfusión (V/Q) fue no concluyente (baja, intermedia o indeterminada probabilidad).

- Una gammagrafía V/Q normal descarta la TEP clínicamente significativa.
- Una gammagrafía V/Q de alta probabilidad confirma la TEP en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta de la enfermedad.
- Se recomienda la realización de pruebas diagnósticas adicionales en pacientes con sospecha de TEP y gammagrafía V/Q no concluyente.

Tabla 4 Escala de Ginebra de puntuación para la graduación de la probabilidad clínica en la tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Escala de Ginebra	Puntuación
Edad > 65 años	1,0
Antecedente de TVP o TEP	3,0
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ un mes	2,0
Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ un año	2,0
Dolor unilateral en EEII	3,0
Hemoptisis	2,0
Frecuencia cardiaca 75-94/min	3,0
Frecuencia cardiaca ≥ 95/min	5,0
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral	4,0

Baja probabilidad: 0-3 puntos; Intermedia probabilidad: 4-10 puntos; Alta probabilidad: > 11 puntos
 EEII: extremidades inferiores; TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

Ecodoppler venoso de extremidades inferiores

De elección para detectar TVP concomitante a TEP. Especialmente sensible y específica en TVP sintomáticas de territorios proximales. Su rendimiento disminuye en casos asintomáticos y de localización distal. Aproximadamente el 50% de los pacientes con TEP aguda sintomática presentan TVP concomitante en el momento del diagnóstico, de las cuales solo la mitad son sintomáticas. Su uso se reserva para pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y el resultado de las pruebas de imagen torácicas, para pacientes con pruebas torácicas no concluyentes y para embarazadas como primera exploración.

- Se recomienda la realización de una ED como primera exploración en pacientes embarazadas con sospecha de TEP.

Tabla 5 Técnicas de determinación de dímero D para la tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Sensibilidad	Método	Test de laboratorio ^a
Alta	ELISA (patrón oro)	Asserachrom (Diagnostica Stago) Dimertest Gold EIA (Agen Biomedical)
	ELFA Látex por inmunoturbidimetría	VIDAS (BioMerieux) IL test (Instrumentation Laboratory, SpA) Liatest (Diagnostica Stago) Auto Dimertest (Agen Biomedical)
Moderada	Inmunoanálisis de sangre total (aglutinación de hematíes)	SimpliRED (Agen Biomedical)
Baja	Látex por inmunoaglutinación	Dimertest (Agen Biomedical) D-Dimer test (Diagnostica Stago)

ELFA: Enzyme-Linked Fluorescence Assay; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

^a Test de laboratorio de uso habitual en España.

Angiorresonancia pulmonar

A priori no se diferencia de la angio-TC en la obtención de imágenes del árbol arterial pulmonar. Tiene la ventaja de utilizar como contraste el gadolinio, que no contiene yodo, y de no radiar al paciente. En PIOPED III¹¹ su sensibilidad fue del 78% y su especificidad del 99%. Al ampliar el estudio con fleborresonancia, la sensibilidad aumentó al 92% (especificidad del 96%). La exploración fue técnicamente inadecuada en el 25% de los pacientes, lo que constituye su mayor limitación. Podría reservarse para pacientes con alergia al contraste yodado. En caso de insuficiencia renal grave está contraindicada por la toxicidad del gadolinio. Se debe evitar en el embarazo y en la lactancia, aunque no hay evidencias claras de efectos teratogénicos.

- Se recomienda no realizar de forma rutinaria una angiorresonancia pulmonar para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP.

Ecocardiografía transtorácica

Carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de TEP. Aunque la angio-TC multidetector también es la prueba diagnóstica de elección en los pacientes inestables hemodinámicamente con sospecha de TEP, la ecocardiografía (a pie de cama) aporta información muy valiosa en los centros en los que la angio-TC multidetector no esté disponible, o en casos donde la inestabilidad del paciente impida su traslado a la sala de radiología. En pacientes críticos, la ausencia de signos ecocardiográficos de disfunción o sobrecarga de cavidades derechas descarta la TEP como causa de compromiso hemodinámico.

- Se recomienda no realizar de forma rutinaria una ecocardiografía transtorácica para el diagnóstico de los pacientes estables con sospecha de TEP.

Estratificación pronóstica de pacientes

La TEP presenta un amplio espectro de manifestaciones, con diferente pronóstico y tratamiento. El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico¹². La TEP *de alto riesgo* (antiguamente TEP masiva), se caracteriza por hipotensión arterial o shock,

supone el 5% de los casos y se asocia a una mortalidad precoz de un 15%. Se recomienda tratamiento trombolítico para estos pacientes.

La mayoría de TEP se presentan con pocos síntomas. La mortalidad precoz de los pacientes con TEP hemodinámicamente estables es del 2-10%. La estratificación de riesgo de estos últimos pacientes debería identificar 2 subgrupos: a) *bajo riesgo* de mortalidad, en el que se podrían beneficiar del alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio; y b) mayor riesgo asociado a TEP (*riesgo intermedio*; antigua TEP submasiva), en el que se podrían beneficiar de tratamientos agresivos (monitorización intensiva, fibrinólisis)¹³.

Factores pronósticos

Los factores pronósticos usados en pacientes normotensos con TEP se resumen en la **tabla 6**. Evalúan la situación clínica y el estado de salud general del paciente, la disfunción

Tabla 6 Herramientas pronósticas para pacientes estables hemodinámicamente con tromboembolia de pulmón aguda sintomática

Marcadores clínicos	Escala PESI Escala PESI simplificada
Marcadores de disfunción del ventrículo derecho	Ecocardiografía transtorácica Angio-TC BNP o NT-proBNP ^a
Marcadores de carga trombótica	TVP residual Dímero D ^a
Marcadores de daño tisular	Lactato ^a
Marcadores de daño miocárdico	cTnI o cTnT ^a hsTnT ^a HFABP ^a

Angio-TC: angiotomografía computarizada; BNP: péptido natriurético cerebral; cTnI: troponina cardiaca I; cTnT: troponina cardiaca T; HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos; hsTnT: troponina T de alta sensibilidad; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; TVP: trombosis venosa profunda;

^a Métodos de determinación y puntos de corte según prácticas locales.

del ventrículo derecho, la carga trombótica y el daño miocárdico.

Identificación de pacientes con TEP de bajo riesgo

Las herramientas más útiles para seleccionar pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática son las escalas clínicas pronósticas. La combinación de variables que tiene en cuenta la edad, la comorbilidad y la repercusión cardiovascular de la TEP identifica de manera fiable un subgrupo de pacientes (aproximadamente el 30%) con un riesgo de mortalidad precoz inferior al 2%. Las escalas Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y PESI simplificada (PESIs) (tablas 7 y 8) han sido validadas para identificar pacientes de bajo riesgo^{14,15}. PESIs es más sencilla y conserva la capacidad pronóstica del original.

No está aclarado el valor de la combinación de las escalas clínicas y de los marcadores bioquímicos (particularmente el péptido natriurético cerebral [BNP] o la troponina de alta sensibilidad [hsTnT]) o pruebas de imagen (ecocardiograma transtorácico o ED) para la identificación de este grupo de pacientes de bajo riesgo.

Tabla 7 Escala Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) pronóstica en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda sintomática escala

Escala PESI	Puntos
Edad	1/año
Sexo varón	10
Cáncer	30
Insuficiencia cardiaca	10
Enfermedad pulmonar crónica	10
Frecuencia cardiaca \geq 110/min	20
Tensión arterial sistólica $<$ 100 mm Hg	30
Frecuencia respiratoria \geq 30/min	20
Temperatura $<$ 36 °C	20
Estado mental alterado	60
Saturación O ₂ $<$ 90%	20

Estratificación de riesgo: Clase I (riesgo muy bajo): $<$ 65 puntos; Clase II (riesgo bajo): 66-85 puntos; Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos; Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos; Clase V (riesgo muy alto): $>$ 125 .puntos.

Tabla 8 Escala Pulmonary Embolism Severity Index simplificada (PESIs) pronóstica en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda sintomática

Escala PESI simplificada	Puntos
Edad $>$ 80 años	1
Cáncer	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica	1
Frecuencia cardiaca \geq 110/min	1
Tensión arterial sistólica $<$ 100 mm Hg	1
Saturación O ₂ $<$ 90%	1

Estratificación de riesgo: Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo alto: \geq 1 punto.

- Se recomienda utilizar escalas clínicas pronósticas bien validadas (PESI o PESIs) como primer escalón para la identificación de pacientes con TEP de bajo riesgo.

Identificación de pacientes con tromboembolia de pulmón de riesgo intermedio

El método más utilizado para evaluar la función del ventrículo derecho es la ecocardiografía transtorácica. Su uso para la identificación de los pacientes con TEP de riesgo intermedio está limitado por la dependencia del operador, el coste y la disponibilidad en muchos centros. Además, no existe un patrón ecocardiográfico suficientemente fiable como para justificar, de forma aislada, la utilización de tratamiento fibrinolítico¹⁶.

Las imágenes que genera la angio-TC permiten no solo confirmar o descartar el diagnóstico de TEP, sino también valorar la extensión de la obstrucción arterial y la presencia o no de dilatación ventricular derecha^{17,18}. No se recomienda su uso aislado para identificar a pacientes con TEP de riesgo intermedio que se podrían beneficiar de tratamiento fibrinolítico.

Varios metaanálisis han demostrado el valor pronóstico de la isquemia miocárdica (elevación de troponina I o T) en pacientes hemodinámicamente estables con TEP, aunque la asociación no es suficientemente sólida como para justificar la escalada terapéutica^{19,20}. El estrés del miocito cardiaco libera péptidos natriuréticos a la circulación (BNP y NT-pro-BNP)^{21,22}. Parece que identifican pacientes con TEP de riesgo intermedio. Sin embargo, la sensibilidad para muerte por TEP de estos biomarcadores es insuficiente para establecer la indicación de tratamiento trombolítico.

Se ha demostrado asociación entre la persistencia de trombos en el sistema venoso profundo de EEII y la mortalidad a corto y medio plazo de los pacientes con TEP²³. La presencia de TVP concomitante podría servir para identificar, junto con otras pruebas de imagen y biomarcadores cardiacos, un perfil de paciente con riesgo especialmente elevado de complicaciones asociadas a la propia TEP.

- Se sugiere la combinación de pruebas pronósticas (que identifiquen disfunción del ventrículo derecho, isquemia miocárdica, estrés del miocito cardiaco o carga trombótica) para identificar a los pacientes con TEP de riesgo intermedio.

Tratamiento inicial (fase aguda y hasta completar 3-6 meses)

El tratamiento inicial de la TEP tiene como objetivos la estabilización del paciente, aliviar los síntomas, resolver la obstrucción vascular y prevenir recurrencias. En la mayoría, estos objetivos se alcanzan con la anticoagulación. Una minoría, con inestabilidad hemodinámica (TEP de alto riesgo) o contraindicación para la anticoagulación, requiere otros tratamientos farmacológicos (trombolíticos) o mecánicos (filtros de vena cava) (fig. 4). La tabla 9 recoge las pautas de administración de los fármacos aprobados para el tratamiento de la fase aguda de la TEP.

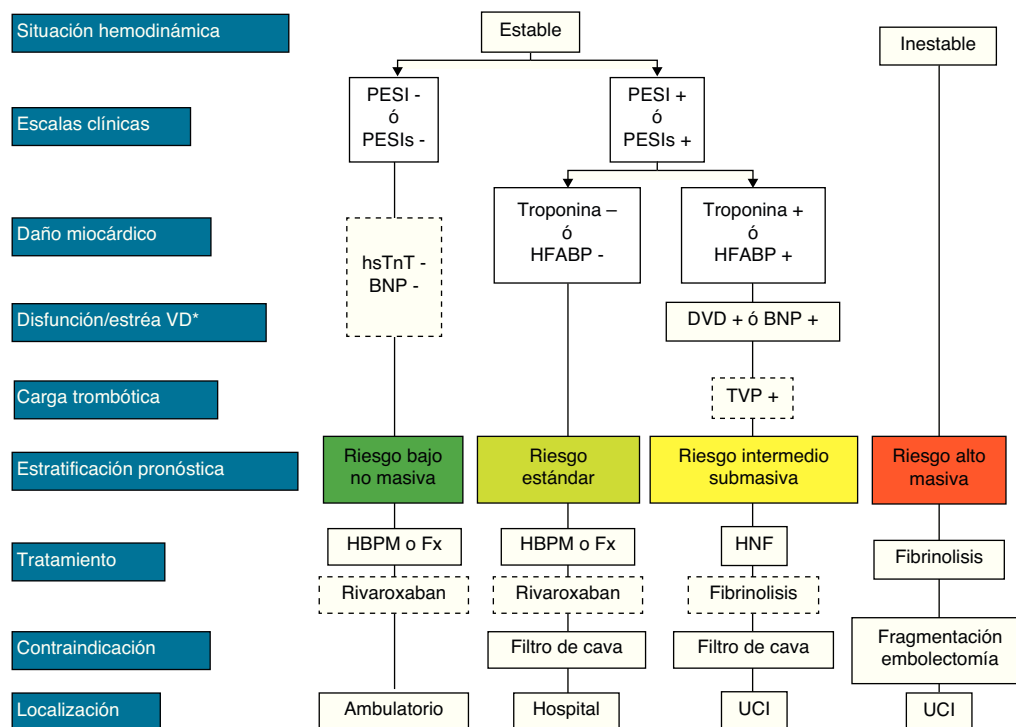


Figura 4 Estratificación pronóstica y tratamiento de la tromboembolia de pulmón en fase aguda.

^aShock cardiogénico o tensión arterial sistólica < 90 mm Hg mantenida, no debida a hipovolemia, sepsis o arritmias cardiacas.

La línea discontinua indica ausencia de evidencia definitiva (fibrinólisis) o de experiencia clínica amplia (rivaroxaban).

Para aquellas situaciones no contempladas en el algoritmo, se recomienda hospitalización y tratamiento anticoagulante convencional.

BNP: péptido natriurético cerebral; DVD: disfunción ventricular derecha; Fx: fondaparinux; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos; HNF: heparina no fraccionada; hsTnT: troponina T de alta sensibilidad; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PESI, PESI simplificado;

TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 9 Pautas de tratamiento de la fase aguda de la tromboembolia de pulmón^a

Principio	Dosis	Intervalo
Bemiparina	115 UI/kg	Cada 24 h
Dalteparina	100 UI/kg	Cada 12 h
	200 UI/kg	Cada 24 h
Enoxaparina	1,0 mg/kg	Cada 12 h
	1,5 mg/kg	Cada 24 h
Nadroparina	85,5 UI/kg	Cada 12 h
	171 UI/kg	Cada 24 h
Tinzaparina	175 UI/kg	Cada 24 h
Fondaparinux	5,0 mg (< 50 kg)	Cada 24 h
	7,5 mg (50-100 kg)	
	10 mg (> 100 kg)	
Rivaroxaban	15 mg (días 1-21)	Cada 12 h
	20 mg (a partir día 22)	Cada 24 h
Heparina no fraccionada	18 U/kg/h	Perfusión
r-TPA	100 mg	En 2 h
	0,6 mg/kg	En 15 min
Urocinasa	3 millones UI	En 2 h
Estreptocinasa	1,5 millones UI	En 2 h

r-TPA: activador tisular del plasminógeno recombinante; UI, unidades internacionales.

^a Solo se incluyen aquellos fármacos con aprobación para esta indicación.

Anticoagulación con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux

La heparina no fraccionada (HNF) ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de la TEP. Habitualmente se utiliza por vía intravenosa en infusión continua. Requiere monitorización mediante el tiempo parcial de tromboplastina activada. Se suele administrar un bolo de 80 U/kg para conseguir un efecto anticoagulante más rápido. En pacientes que son tratados con dosis inferiores y no alcanzan un tiempo parcial de tromboplastina activada terapéutico durante los primeros días de tratamiento aumenta el riesgo de recurrencia. Actualmente la HNF se reserva para pacientes en los que se considera la utilización de tratamiento fibrinolítico (TEP de riesgo intermedio o alto), y pacientes con alto riesgo de sangrado que van a ser anticoagulados. En pacientes con insuficiencia renal grave, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (a las dosis recomendadas en ficha técnica) podrían ser más eficaces y seguras que la HNF²⁴.

La mayoría de estudios sugieren que las HBPM y la HNF son equivalentes en términos de eficacia y seguridad para el tratamiento de la fase aguda de la TEP. En un metaanálisis las HBPM se asociaron a menos recurrencias y menos sangrados mayores, sin diferencias en la mortalidad²⁵.

Fondaparinux. El programa Matisse evaluó su eficacia y seguridad para el tratamiento de la fase aguda de la TVP y TEP²⁶. Comparado con la HNF no se observaron diferencias en la tasa de recurrencias, sangrados mayores o mortalidad en los 3 primeros meses. Una ventaja potencial de este fármaco es que no se asocia a trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

- En pacientes estables hemodinámicamente con TEP aguda se sugiere la utilización de HBPM o fondaparinux frente a la HNF.
- En pacientes con TEP aguda e insuficiencia renal grave se sugiere el uso de HBPM a dosis ajustadas a la HNF.

Inicio de la anticoagulación oral

Los anticoagulantes orales pueden administrarse el primer día del inicio de la anticoagulación, sin perder eficacia. Dos ensayos con warfarina demuestran: 1) que se deben evitar dosis de carga (que pueden producir hemorragias) sin implicar un retraso a la hora de alcanzar niveles terapéuticos; 2) que comenzar los antagonistas de la vitamina K (AVK) a dosis más bajas evita caídas excesivas de los niveles de proteína C, lo que induciría teóricamente un estado de hipercoagulabilidad.

- En pacientes estables hemodinámicamente con TEP se recomienda mantener la anticoagulación parenteral como mínimo 5 días, y hasta que el INR sea > 2,0 durante 24 h.

Nuevos anticoagulantes orales

Rivaroxaban, en el análisis conjunto de 2 ensayos (TVP y TEP), se asoció a una eficacia similar al tratamiento estándar y una reducción a la mitad en las hemorragias graves^{27,28}. Su administración oral, a dosis fijas, podría simplificar, con un

único fármaco, el tratamiento agudo y a largo plazo de la TEP.

Apixaban, en un ensayo (34% TEP)²⁹, demostró similar eficacia y reducción significativa de las hemorragias graves y hemorragias no graves clínicamente relevantes, al compararlo con el tratamiento estándar.

Dabigatran no ha sido evaluado en esta fase del tratamiento de la TEP aguda sintomática.

- En pacientes estables hemodinámicamente con TEP se sugiere el tratamiento con rivaroxaban en monoterapia.

Alta precoz frente a alta estándar en pacientes con tromboembolia de pulmón

Los resultados de un ensayo sugieren que, comparado con la hospitalización, el tratamiento ambulatorio en pacientes de bajo riesgo es igual de eficaz y seguro en términos de recurrencias, sangrados y mortalidad³⁰. Se podría considerar el tratamiento ambulatorio de pacientes con TEP: 1) clínicamente estables con buena reserva cardiopulmonar y una escala clínica validada de bajo riesgo (ej., PESIs), 2) buen soporte social con rápido acceso a atención médica y 3) cumplimentación del tratamiento.

- En pacientes con TEP de bajo riesgo y condiciones domiciliarias adecuadas se sugiere el alta precoz en lugar del alta estándar (más de 5 días de ingreso).

Movilización precoz frente a reposo en la fase aguda de la tromboembolia de pulmón

Varios metaanálisis han demostrado que la movilización precoz es una práctica segura en pacientes con TVP proximal³¹. Para pacientes con TEP sintomática las evidencias son menos consistentes. La TVP concomitante empeora el pronóstico de los pacientes con TEP, particularmente cuando se asocia a disfunción del ventrículo derecho e isquemia miocárdica³².

- Se sugiere la movilización precoz de los pacientes con TEP de bajo riesgo.
- En pacientes con TEP de riesgo intermedio se sugiere reposo durante los primeros días de tratamiento.

Tratamiento fibrinolítico

Acelerar la lisis del coágulo produce una mejoría hemodinámica más rápida que la HNF, aunque no hay diferencias en la trombosis residual después de 5 a 7 días. El análisis de un subgrupo de pacientes del Urokinase Pulmonary Embolism Trial, que comparó urocinasa seguida de HNF o HNF solamente, demostró que la fibrinólisis disminuye la mortalidad en pacientes con shock secundaria a TEP masiva³³. En función de estos hallazgos, y en ausencia de riesgo de sangrado alto, el tratamiento trombolítico está indicado en pacientes con TEP aguda sintomática e inestabilidad hemodinámica³⁴. La inestabilidad hemodinámica es poco frecuente, pero hasta la mitad de los pacientes con TEP sin inestabilidad hemodinámica tienen signos clínicos o ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho

(TEP de riesgo intermedio). Aunque no se recomienda rutinariamente³⁵, y a la espera de la publicación de los resultados del Pulmonary Embolism Thrombolysis Study³⁶, la decisión de utilizar tratamiento trombolítico en un grupo muy seleccionado de pacientes dependerá de su riesgo de sangrado y de la gravedad del cuadro clínico.

- En pacientes con TEP y shock cardiogénico se recomienda la administración de tratamiento fibrinolítico sistémico.
- En pacientes con TEP e hipotensión arterial sin riesgo alto de sangrado se sugiere la administración de tratamiento fibrinolítico sistémico.
- En la mayoría de los pacientes estables hemodinámicamente con TEP se recomienda no administrar tratamiento fibrinolítico.
- En pacientes estables hemodinámicamente con TEP de riesgo intermedio y con riesgo de sangrado bajo, particularmente en los menores de 75 años, se sugiere valorar la administración de tratamiento fibrinolítico.

Filtros de vena cava

Están indicados en pacientes con TEP y contraindicación para la anticoagulación. Un ensayo evaluó la utilidad de los filtros, como complemento a la anticoagulación convencional, en pacientes con TVP proximal y alto riesgo de TEP³⁷. Los filtros redujeron la frecuencia de TEP durante los primeros 12 días de tratamiento y se detectó una tendencia a un menor número de episodios mortales. A los 2 años no hubo diferencias entre los 2 grupos (mortalidad o recurrencias), debido a un incremento de TVP en el grupo con filtros. De forma indirecta, estos hallazgos apoyan el uso de los filtros en pacientes en los que la anticoagulación está contraindicada en la fase aguda. Es mejor colocar un filtro recuperable, que deberá ser retirado tan pronto como se pueda iniciar la anticoagulación.

- En pacientes estables hemodinámicamente con TEP y contraindicación para la anticoagulación, se recomienda la colocación de un filtro recuperable de vena cava inferior.

Otros tratamientos

Fragmentación mecánica del trombo, en pacientes con TEP de alto riesgo y contraindicación para el uso de fibrinolíticos. La embolectomía pulmonar es otro tratamiento para la TEP de alto riesgo. Está indicada en casos de trombos en cavidades derechas, alto riesgo de embolia arterial paradójica o en aquellos pacientes con TEP de alto riesgo en los que la fibrinólisis no ha sido efectiva³⁸. Los resultados mejoran si los pacientes son intervenidos antes de desarrollar un shock cardiogénico.

- En pacientes con TEP de alto riesgo y a) que tengan contraindicación para la fibrinólisis, b) en los que haya fracasado la fibrinólisis, o c) si es probable que el shock produzca el fallecimiento del paciente antes de que la fibrinólisis sea efectiva, se sugiere el uso de técnicas de cateterismo intervencionista o de embolectomía pulmonar si se dispone de experiencia y recursos adecuados.

Tratamiento de la tromboembolia de pulmón subsegmentaria aislada

Un metaanálisis de estudios que realizaron angio-TC por sospecha de TEP encontró una incidencia de TEP subsegmentaria de 4,7 y de 9,4% en pacientes controlados con TC unidetectador y multidetectador respectivamente³⁹. No hubo diferencias entre los 2 grupos en la incidencia de eventos tromboticos durante los 3 primeros meses de seguimiento cuando los pacientes no fueron anticoagulados en función de una angio-TC negativa.

Tratamiento de la tromboembolia de pulmón incidental

Se detecta una TEP incidental (no sospechada) en un 2% de los pacientes (la mayoría con cáncer) a los que se realiza una TC torácica por razones distintas a la sospecha de TEP. Evidencias indirectas sugieren que la TEP incidental empeora el pronóstico de estos pacientes⁴⁰. La recomendación para indicar la anticoagulación es más consistente cuando la TEP incidental se asocia a TVP concomitante, la TEP es lobar o de arterias principales y el riesgo de sangrado no es alto.

- Se sugiere anticoagular a los pacientes con TEP incidental de localización segmentaria, lobar o principal.

Tratamiento a largo plazo (después de los primeros 3-6 meses)

Duración del tratamiento

La duración adecuada del tratamiento anticoagulante requiere del balance entre riesgo de recurrencia y hemorragia.

Riesgo de recurrencia

Este riesgo depende de 1) eficacia del tratamiento en el episodio agudo, 2) duración de tratamiento a largo plazo, 3) posibilidad de que el paciente tenga un factor de riesgo intrínseco para sufrir un nuevo episodio de TEP.

En un metaanálisis de pacientes que habían sufrido un primer episodio de TVP/TEP no secundaria a cáncer y que habían recibido distintas duraciones de tratamiento, el riesgo de recurrencia aumentó significativamente para duraciones inferiores a 3 meses⁴¹. No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia para duraciones de 3 meses comparadas con 6 o más meses. Así, se acepta que el tratamiento a largo plazo de pacientes con TEP debe tener una duración mínima de 3 meses.

El mismo metaanálisis y una revisión sistemática⁴² observaron como el riesgo de recurrencia es significativamente menor para los eventos provocados por un factor de riesgo transitorio (ej. cirugía) respecto de los eventos no provocados.

Aunque no hay uniformidad en la literatura sobre la duración del tratamiento, esta normativa estratifica la TEP como provocada por un factor de riesgo mayor, provocada por un factor de riesgo menor, no provocada o secundaria a cáncer (fig. 5).

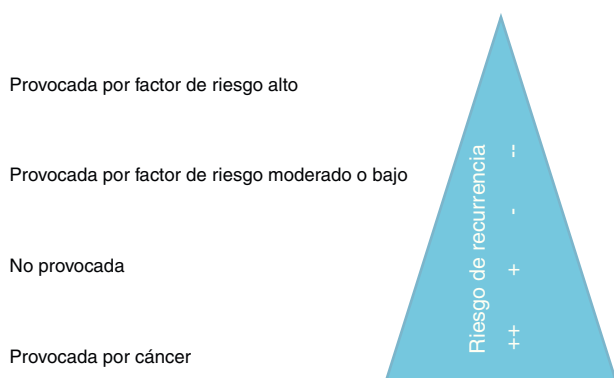


Figura 5 Riesgo de recurrencia en función del desencadenante de la tromboembolia de pulmón.

Riesgo de hemorragia

No hay escalas de riesgo hemorrágico suficientemente validadas en pacientes anticoagulados por TVP/TEP. RIETE⁴³ aporta una escala de predicción de riesgo hemorrágico durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante en pacientes con TVP o TEP (tabla 10). La escala clasificada a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Los sangrados mayores en la cohorte de validación interna fueron 0,1, 2,8 y 6,2%.

A partir del tercer mes de tratamiento anticoagulante la evidencia es más limitada. ACCP¹ propone una escala de riesgo hemorrágico a partir de una serie de variables asociadas a sangrados en la literatura (tabla 11). Según este modelo, el riesgo de sangrado mayor es bajo (0,3%) en ausencia de cualquier factor de riesgo, moderado (0,6%) en presencia de un factor, y alto ($\geq 2,5\%$) si hay 2 o más factores. Este modelo no ha sido validado.

Estrategias de decisión

Existen 2 estrategias de decisión sobre la duración de la anticoagulación a largo plazo en pacientes con TEP: poblacional e individualizada. La primera de ellas solo considera la TEP provocada, la TEP no provocada o la TEP secundaria a cáncer para realizar recomendaciones fijas sobre la duración del tratamiento anticoagulante. La segunda tiene en cuenta las características del paciente (edad, sexo, comorbilidad, presentación del evento) y algún otro factor adicional (dímero

Tabla 10 Escala RIETE de riesgo hemorrágico en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante

Escala RIETE	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina > 1,2 mg/dl	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs. TVP)	1
Edad > 75 años	1

Riesgo bajo: 0-3 puntos; Riesgo intermedio: 1-4 puntos; Riesgo alto: > 4 puntos.

RIETE: Registro Internacional para la Enfermedad Tromboembólica venosa; TEP: tromboembolia de pulmón; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 11 Escala ACCP de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados más de 3 meses por enfermedad tromboembólica venosa

Variable

- Edad > 65 años
- Edad > 75 años
- Hemorragia previa
- Cáncer
- Cáncer con metástasis
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Trombocitopenia
- Ictus previo
- Diabetes
- Anemia
- Antiagregantes
- Control deficiente de la anticoagulación
- Comorbilidad y capacidad funcional reducida
- Cirugía reciente
- Caídas frecuentes
- Abuso de alcohol

Fuente: Modificado de Kearon et al.¹

Riesgo bajo: 0 factores de riesgo; Riesgo moderado: 1 factor de riesgo; Riesgo alto: > 2 factores de riesgo.

ACCP: American College of Chest Physicians.

D) para sugerir planes individualizados de duración del tratamiento anticoagulante. Los autores de esta normativa sugieren una aproximación mixta para tomar decisiones.

- En pacientes con TEP provocada por factores de riesgo transitorios quirúrgicos se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses.
- En pacientes con TEP provocada por factores de riesgo transitorios no quirúrgicos se sugiere tratamiento anticoagulante durante 3 meses.
- En pacientes con TEP no provocada se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3-6 meses, y se sugiere valorar tratamiento indefinido en función del balance entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia.
- En pacientes con cáncer se recomienda tratamiento anticoagulante un mínimo de 3-6 meses, y se sugiere prolongar el tratamiento mientras el cáncer esté activo.
- En pacientes con un segundo episodio de TEP no provocada se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido.
- En pacientes con indicación de anticoagulación indefinida se recomienda la reevaluación periódica de esta indicación.

Marcadores individuales de riesgo de recurrencia en la tromboembolia de pulmón no provocada

Presentación del evento. En pacientes con TVP o TEP seguidos durante 5 años, la presentación inicial del evento trombótico en forma de TEP multiplicó por 3 el riesgo de que la recurrencia trombótica fuera de nuevo una TEP (vs. TVP)⁴⁴.

Dímero D. PROLONG⁴⁵ determinó un dímero D al mes de suspender la terapia anticoagulante en pacientes con un

primer episodio de TVP/TEP no provocada que habían recibido un mínimo de 3 meses de tratamiento con AVK. Los pacientes con dímero D negativo no fueron anticoagulados, mientras que aquellos con dímero D positivo fueron aleatorizados a reiniciar o suspender las AVK. La tasa de recurrencias durante el seguimiento fue: 15% en el grupo dímero D positivo no anticoagulado, 6,2% en el dímero D negativo, y 2,6% en el dímero D positivo y anticoagulado. Estos resultados se han confirmado en metaanálisis posteriores.

Trombosis venosa profunda residual. Un metaanálisis⁴⁶ concluyó que la TVP residual estaba modestamente asociada al aumento del riesgo de recurrencia para todos los pacientes con TVP (provocada o no provocada), pero el efecto desaparecía cuando se consideraba exclusivamente el subgrupo de pacientes con TVP no provocada. Su limitación radica en que la evaluación es operador dependiente.

Primer episodio versus segundo episodio de tromboembolia de pulmón. Después de un segundo episodio de TVP/TEP, el riesgo de recurrencia es aproximadamente 1,5 veces mayor que después del primero⁴⁷. El riesgo de recurrencia es alto cuando el segundo episodio se produce al poco tiempo de suspender la anticoagulación.

Trombofilia hereditaria y adquirida. En un metaanálisis⁴⁸ el riesgo de recurrencia trombótica fue de 1,6 para pacientes heterocigotos del factor V Leiden, 2,6 para homocigotos, y 1,4 para heterocigotos del gen de la protrombina 20210A. Dado que la asociación entre trombofilia hereditaria y riesgo de recurrencia es débil (si es que existe), no se aconseja su determinación para decidir la duración del tratamiento anticoagulante.

Los estudios que evalúan la asociación entre anticuerpos antifosfolípido y el riesgo de recurrencia no aportan datos consistentes para decidir la duración de la anticoagulación en función de su detección.

Otros factores de riesgo de recurrencia. La edad avanzada, el género varón, la obesidad, el síndrome postrombótico secundario a TVP concomitante a la TEP, algunos fármacos antipsicóticos y ciertas enfermedades crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a un riesgo aumentado de recurrencias al suspender la anticoagulación.

Modelos predictivos de recurrencia para pacientes con tromboembolia de pulmón no provocada

Se han desarrollado modelos predictivos para identificar pacientes con TEP no provocada y bajo riesgo de recurrencia. Sin embargo, ninguno ha sido validado. Los modelos más utilizados son la escala DASH⁴⁹, el normograma de Viena⁵⁰ y el modelo canadiense⁵¹.

Fármacos para el tratamiento a largo plazo

En esta normativa solo se hacen recomendaciones o sugerencias para los fármacos aprobados en España para esta indicación.

Antivitaminas K

Acenocumarol y warfarina son las AVK disponibles en España. El control de la acción terapéutica requiere monitorización (INR). Un INR entre 2,0 y 3,0 presenta el mejor balance

entre eficacia y seguridad⁵², y reduce un 80% el riesgo de recurrencia. Después de haber completado un mínimo de 6 meses con un rango entre 2,0 y 3,0, un ensayo clínico encontró que la administración de AVK con un rango más bajo, entre 1,5 y 1,9, redujo el riesgo de recurrencia en un 64% sin incrementar el riesgo de sangrado mayor⁵³.

En pacientes con dificultad para la monitorización periódica o para mantener un INR estable (más del 50% de determinaciones en rango durante un período de 6 meses), el balance entre eficacia y seguridad de las AVK no está garantizado.

Heparinas de bajo peso molecular

Están indicadas durante al menos los 3 primeros meses de tratamiento de la TVP/TEP en pacientes con cáncer activo, donde se han mostrado más eficaces que las AVK. Sin embargo, como las dosis para el tratamiento a largo plazo no están bien establecidas y su administración es parenteral, no se recomienda su uso como primera elección en pacientes con TVP/TEP no secundaria a cáncer, aunque podrían constituir una alternativa para pacientes con dificultad para controlar adecuadamente los niveles de AVK o INR inestable.

Nuevos anticoagulantes orales

En el momento de la redacción de este consenso la Agencia Europea del Medicamento solo ha aprobado rivaroxaban para la prevención secundaria tras un primer episodio de TVP o TEP. Otros anticoagulantes comercializados para otras indicaciones, como dabigatran o apixaban, están pendientes de aprobación.

Einstein-EXT²⁷ asignó al azar pacientes que habían completado 6 a 12 meses de anticoagulación (AVK o rivaroxaban) a recibir rivaroxaban o placebo. Durante el período de estudio, rivaroxaban redujo significativamente el riesgo de recurrencias. No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragias mayores, pero rivaroxaban incrementó el riesgo de hemorragias graves o hemorragias no graves clínicamente relevantes.

En AMPLIFY-EXT⁵⁴ se compararon 2 dosis de apixaban (2,5 y 5 mg) con placebo en pacientes con TVP/TEP que habían completado 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante. Durante el período de estudio, apixaban redujo significativamente el riesgo de recurrencias, sin diferencias en la incidencia de hemorragias graves o no graves clínicamente relevantes.

En RE-MEDY y RE-SONATE⁵⁵, dabigatran fue comparado con AVK y con placebo (respectivamente) en pacientes con TVP/TEP que habían completado un mínimo de 3 meses de anticoagulación (AVK o dabigatran). Durante el período de estudio, dabigatran fue igual de eficaz que los AVK y más eficaz que placebo en la reducción de las recurrencias. Dabigatran redujo la incidencia total de hemorragias graves o no graves clínicamente relevantes cuando se comparó con AVK, pero aquellas aumentaron cuando se comparó con placebo.

Aspirina

Recientemente WARFASA⁵⁶ y ASPIRE⁵⁷ han evaluado la eficacia y seguridad de aspirina frente a placebo en la prevención secundaria de pacientes con un primer episodio no provocado de TEP o TVP. En WARFASA la aspirina fue comparada con placebo en pacientes que habían completado un período

de tratamiento con AVK de 6-18 meses (TVP 63%; TEP 37%). Durante 2 años de seguimiento la aspirina redujo significativamente el riesgo de recurrencia, sin incrementar los episodios hemorrágicos. En ASPIRE la aspirina fue comparada con placebo en pacientes que habían completado un periodo de tratamiento con AVK de 6 semanas a 24 meses. No se observaron diferencias en la proporción de recurrencias, aunque sí se produjo un beneficio clínico global en la reducción del evento compuesto de episodios cardiovasculares, hemorragias y muerte por cualquier causa.

- Para la mayoría de los pacientes con TEP se recomienda el uso de AVK, con una diana de INR 2,5 (rango 2,0-3,0), para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.
- Se sugiere no utilizar AVK con una diana de INR 1,5-1,9 para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.
- Para pacientes con TEP secundaria a cáncer se recomienda el uso de HBPM durante todo el tratamiento.
- En pacientes con dificultad para la monitorización periódica o para mantener un INR estable con AVK se sugiere el uso de rivaroxaban para el tratamiento anticoagulante a largo plazo.
- En pacientes con TEP no provocada en los que se suspenda la anticoagulación oral se sugiere valorar el uso de aspirina, a dosis de 100 mg/día, una vez completada la duración mínima).

Trombosis residual e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

En una revisión de 4 estudios en los que se realizaron pruebas seriadas de imagen, el porcentaje de pacientes con TEP residual fue de 87% a los 8 días, 68% a las 6 semanas, 65% a los 3 meses, 57% a los 6 meses y 52% a los 11 meses⁵⁸. Sin embargo, en un estudio de 673 pacientes procedentes de un único centro que fueron seguidos durante 3 meses, la tasa de recurrencias tromboticas sintomáticas fue de sólo 3%⁵⁹. Por tanto, existe una discordancia entre el porcentaje de pacientes con trombosis residual y el porcentaje de pacientes con recurrencias tromboticas.

La incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) sintomática en pacientes que han sufrido un episodio de TEP oscila según las series y el período de seguimiento, y ha llegado hasta 3.8%⁶⁰. Algunas características del episodio inicial de TEP (edad > 70 años, edad joven, sexo mujer, presión sistólica pulmonar > 50 mm Hg, TEP masiva o submasiva, TEP recurrente o idiopática) aumentan el riesgo de desarrollar HPTEC⁶¹.

- En pacientes con antecedentes de TEP se recomienda no realizar pruebas torácicas de imagen para evaluar la persistencia de trombosis residual o la reperfusión de los defectos iniciales.
- En pacientes con antecedentes de TEP y síntomas o signos sugestivos de HPTEC se recomienda realizar una ecocardiografía transtorácica de control.

Búsqueda de neoplasia oculta en la TEP no provocada

La ETEV se asocia a una neoplasia oculta en aproximadamente el 10% de los pacientes. El estudio Trousseau⁶² comparó la utilidad del despistaje ampliado de cáncer

mediante TC toracoabdominal y mamografía (en mujeres) con el despistaje limitado. Los resultados no mostraron diferencias en la incidencia de neoplasias ni en la mortalidad entre los dos grupos de pacientes. El despistaje ampliado aumentó significativamente el gasto sanitario debido al proceso diagnóstico adicional asociado a los resultados falsos positivos.

- En pacientes con un episodio de TEP no provocada se sugiere no realizar pruebas específicas para la búsqueda de neoplasia si no hay clínica o exploraciones complementarias básicas que orienten a la presencia de dicha enfermedad.

Anexo A. Autores participantes (orden alfabético)

Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul (SEACV): Sergi Bellmunt, Jorge Cuenca, Álvaro Fernández, Fidel Fernández, Vicente Ibáñez, Francisco Lozano, José Ramón March, Antonio Romera; Sociedad Española de Cardiología (SEC): Luis Almenar, Antonio Castro, Pilar Escribano, María Lázaro, José Luis Zamorano; Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES): José Ramón Alonso, José Ramón Casal, José Miguel Franco, Sonia Jiménez, Marta Merlo, Ramón Perales, Pascual Piñera, Pedro Ruiz-Artacho; Coral Suero; Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI): Raquel Barba, Carmen Fernández-Capitán, Ferrán García-Bragado, Vicente Gómez, Manuel Monreal, José Antonio Nieto, Antoni Riera-Mestre, Carmen Suárez, Javier Trujillo-Santos; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR): Francisco Conget, Luis Jara, David Jiménez (coordinador), José Luis Lobo, Javier de Miguel, Dolores Nauffal, Mikel Oribe, Remedios Otero, Fernando Uresandi (coordinador); Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH): Pere Domenech, José Ramón González-Porras, Ramón Lecumberri, Pilar Llamas, Eva Mingot, Elena Pina, Javier Rodríguez-Martorell.

Conflicto de intereses

David Jiménez declara haber recibido financiación por impartir conferencias en eventos educacionales y/o asesoría científica y/o investigación de Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Daiichi Sankyo, Inc; Leo Pharma; ROVI; Sanofi-Aventis.

Fernando Uresandi declara haber recibido financiación por impartir conferencias en eventos educacionales y/o asesoría científica y/o investigación de Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Bibliografía

1. 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.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG144 Venous thromboembolic diseases: The management of venous

thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guidelines 2012. [consultado 1 Feb 2013]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg

3. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al., ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:605–14.
4. Roy PM, Meyer G, Vielle B, le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al., EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2006;144:157–64.
5. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101:886–92.
6. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, de Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography in patients with an indication for computed tomography: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1491–8.
7. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hulla RD, et al., for the PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317–27.
8. Radiological Society of North America 2013. [consultado 1 Feb 2013]. Disponible en: www.radiologyinfo.org
9. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al., ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. American Thoracic Society documents: An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline. Evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology.* 2012;262: 635–46.
10. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263:2753–9.
11. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al., PIOPED III Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: A multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010;152:434–43.
12. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet.* 1999;353:24–7.
13. Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2010;151:415–24.
14. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172: 1041–6.
15. 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.
16. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatterlier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: A systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1569–77.
17. Kang DK, Thilo C, Schoepf J, Barraza JM, Nance JW, Bastarrika G, et al. CT signs of right ventricular dysfunction. Prognostic role in acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4:841–9.
18. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: Diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J.* 2011;32:1657–63.
19. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2007;116:427–33.
20. Jiménez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, et al. Troponin-based risk stratification of patients with nonmassive pulmonary embolism: Systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136:974–82.
21. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann 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.
22. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425–30.
23. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al., the RIETE investigators. Prognostic significance of concomitant deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:983–91.
24. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, Zorrilla V, Gallego P, Barrón M, et al., RIETE Investigators. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: The influence of renal function. *Am J Med.* 2013;126: 425–34.
25. 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.
26. The Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003;349:1695–702.
27. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–510.
28. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–97.
29. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799–808.
30. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:41–8.
31. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sealy C, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: A systematic review. *Physiother Can.* 2009;61:133–40.
32. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax.* 2011;66:75–81.
33. The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation.* 1973;47 2 suppl:111–108.
34. Jaff MR, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins S, et al., on behalf of the American Heart, Association Council on Cardiopulmonary CC, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 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.
35. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143–50.
 36. The Steering Committee, on behalf of the PEITHO investigators. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism, who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: Rationale and design of the pulmonary embolism thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*. 2012;163:33–8.
 37. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:409–15.
 38. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129:1043–50.
 39. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: Incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1716–22.
 40. O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasan S, Mark L, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost*. 2011;9:305–11.
 41. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036.
 42. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170:1710–6.
 43. Ruíz-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.
 44. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2436–42.
 45. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al., PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:1780–9.
 46. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, Gal LEG. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1119–25.
 47. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407–14.
 48. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:729–36.
 49. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism. A proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1019–25.
 50. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: The Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121:1630–6.
 51. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179:417–26.
 52. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al., Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thromboembolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631–9.
 53. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al., PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348:1425–34.
 54. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al., for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.
 55. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al., for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–18.
 56. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al., WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959–67.
 57. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al., ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367:1979–87.
 58. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129:192–7.
 59. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al., Christopher Study Investigators. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism. *Chest*. 2007;131:517–23.
 60. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al., Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–64.
 61. Jiménez D, Gaudó J, Sueiro A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension risk factors. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:10–3.
 62. Van Doormaal FF, Terpstra W, van der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, van de Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost*. 2011;9:79–84.