

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO: CONTROVERSIAS ACTUALES

TREATMENT OF ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM: CURRENT CONTROVERSIES

CRISTHIAN EMMANUEL SCATULARO¹

RESUMEN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la obstrucción embólica del árbol arterial pulmonar por trombos que migran desde la circulación venosa, y constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular. Según el riesgo que presente, el TEP se clasifica en: alto riesgo si genera descompensación hemodinámica, caso contrario será de riesgo intermedio si presenta afectación del ventrículo derecho (VD) o bajo riesgo si no la tiene. Los marcadores de afectación del VD son el deterioro de la función sistólica del VD y elevación de biomarcadores de lesión miocárdica (troponina) o de congestión (péptido natriurético cerebral [BNP]).

El TEP presenta aspectos controvertidos de su tratamiento, especialmente la terapia fibrinolítica en TEP de riesgo intermedio y el papel de los nuevos anticoagulantes orales (NACO).

La anticoagulación en el TEP debe extenderse mínimo por 3 meses. Pueden utilizarse los antagonistas de la vitamina K con un tratamiento puente con anticoagulantes parenterales. Los NACO (rivaroxabán, dabigatrán y apixabán) no son inferiores y presentan menor sangrado.

A diferencia del TEP de alto riesgo donde disminuyó la mortalidad, la trombólisis sistémica en el TEP de riesgo intermedio demostró disminuir la incidencia de descompensación hemodinámica a 7 días y la recurrencia a los 30 días, sin diferencias en mortalidad. La Sociedad Argentina de Cardiología la recomienda en casos con dilatación del VD más dos criterios de severidad: troponina o BNP elevados, score PESI (índice de severidad para el tromboembolismo pulmonar) mayor a 86, disnea clase funcional IV, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAO₂/FIO₂, PAFI) menor a 300, hipoxemia, ácido láctico elevado y trombo proximal.

La trombólisis farmacológica local, la trombólisis mecánica y la trombectomía quirúrgica son opciones si presentan contraindicaciones para trombólisis sistémica o si esta ha sido fallida. El efecto adverso más temido es la hemorragia intracraneal, que es 10 veces más frecuente en pacientes trombolizados. El score RIETE puede utilizarse para evaluar este riesgo.

Nuevos estudios de investigación y la experiencia médica arrojarán luz en el tratamiento de esta patología.

Palabras clave: embolia pulmonar, anticoagulantes, terapia trombolítica.

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is the embolic obstruction of the pulmonary artery tree by thrombi migrating from the venous circulation, being the third cause of cardiovascular mortality. PTE is classified as high risk if it generates hemodynamic decompensation, otherwise it will be of intermediate risk if it presents right ventricular (RV) involvement or low risk if it does not have it. The markers of RV involvement are deterioration of RV systolic function and elevation of biomarkers of myocardial injury (Troponin) or congestion (BNP).

PTE presents controversial aspects in regard to its treatment, especially fibrinolytic therapy in intermediate risk PTE and the role of the new oral anticoagulants (NOACs).

Anticoagulation in PTE should be extended for at least 3 months. Vitamin K antagonists can be used with bridging treatment with parenteral anticoagulants. NOACs (rivaroxaban, dabigatran and apixaban) are not inferior and present less bleeding.

Unlike high-risk PTE in which mortality decreased, systemic thrombolysis in intermediate-risk PTE showed a decrease in the incidence of hemodynamic decompensation at 7 days and recurrence at 30 days, with no difference in mortality. The Sociedad Argentina de Cardiología recommends it in cases with RV dilation plus two criteria for severity: elevated troponin or BNP, PESI score greater than 86, functional class IV dyspnea, PaO₂/FiO₂ less than 300, hypoxemia, elevated lactic acid and proximal thrombus.

Local pharmacological thrombolysis, mechanical thrombolysis, and surgical thrombectomy are options if the patients have contraindications for systemic thrombolysis or if thrombolysis has failed.

The most feared adverse effect is intracranial hemorrhage, which is 10 times more frequent in thrombolized patients. The RIETE score can be used to assess this risk.

New research studies and medical experience will shed light on the treatment of this pathology.

Keywords: pulmonary embolism, anticoagulants, thrombolytic therapy.

REVISTA CONAREC 2017;33(138):30-39 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la forma más severa de la enfermedad tromboembólica venosa, debiéndose considerar como

una urgencia cardiovascular relativamente frecuente, cuyo diagnóstico precoz es fundamental, ya que el tratamiento inmediato es altamente efectivo.

Sin embargo, pese a los nuevos avances en este sentido, desarrollados en los últimos 30 años, se estima que aún hoy el 70% de los casos no son diagnosticados. Esta situación refuerza la necesidad de mejorar la prevención e intensificar las estrategias de diagnóstico precoz, comenzando por un cambio en la actitud médica, ya que es la sospecha clínica el primer eslabón ineludible de esta cadena.

Actualmente, aspectos controvertidos sobre el tromboembolismo pulmonar están siendo debatidos y puestos a revisión en el ámbito médico, lo que se demuestra en el creciente interés en la realización de estudios de investigación en los últimos años. A la cabeza de esta discusión, la indicación y seguridad de la terapia fibrinolítica como método de re-

1. Residente de Cardiología Clínica.

Hospital Universitario Fundación Favaloro. CABA, Rep. Argentina.

✉ **Correspondencia:** Scatularo C. Emmanuel. Combate de los Pozos 330. CP 1080. emmanuelscatularo@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/11/2016 | Aceptado: 13/12/2016

perfusión primaria lidera dicho escenario. Por otra parte, los nuevos anticoagulantes orales son motivo asimismo del planteamiento de cuál es la mejor estrategia anticoagulante en nuestros pacientes.

En la presente revisión abordaremos diversas temáticas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo pulmonar agudo, focalizándose principalmente en la anticoagulación y la terapia fibrinolítica, así como en la dispar información que los estudios existentes a la fecha nos brindan.

METODOLOGÍA

Se efectuó una investigación documental basada en la búsqueda y análisis de la bibliografía disponible sobre aspectos generales y principalmente del tratamiento del TEP, con especial interés en los nuevos anticoagulantes directos orales y la fibrinólisis farmacológica sistémica, así como también el tratamiento invasivo hemodinámico o quirúrgico en esta patología.

Para ello se realizó una revisión de los registros, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y guías de práctica clínica de las principales sociedades de Cardiología con influencia en nuestro medio, todos ellos publicados a la fecha en revistas científicas (*New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *Circulation*, *Journal of American College of Cardiology*, entre otros) y medios electrónicos de producción científica certificados para tal fin (*Cochrane*, *PubMed*, *LILACS*, entre otros).

En el análisis se priorizó realizar un enfoque crítico de la evidencia científica disponible, aunando la medicina basada en la evidencia con la experiencia médica en nuestro medio.

DESARROLLO

Aspectos generales

El TEP es la obstrucción total o parcial de origen embólico del árbol arterial pulmonar, debido frecuentemente a trombos originados en la circulación venosa que migran hasta las cavidades cardíacas derechas, ingresando posteriormente en la circulación arterial pulmonar^{1,3}.

El TEP y la trombosis venosa profunda (TVP) son dos presentaciones clínicas de una misma enfermedad, la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), producida por la alteración de alguno de los tres componentes de la clásica tríada de Virchow (estasis sanguínea, lesión del endotelio vascular e hipercoagulabilidad). El 70-90% de los trombos se encuentran en el territorio confluyente de la vena cava inferior, generalmente a nivel de venas femorales o ilíacas^{1,4}.

Desde el punto de vista respiratorio, la obstrucción parcial o total de la circulación arterial pulmonar genera a nivel respiratorio una alteración de la relación V/Q, volviéndose mayor a la unidad, lo cual se traduce en disminución de la superficie de hematosis efectiva, con desarrollo de hipoxemia sin hipercapnia inicialmente^{1,3}.

Desde el punto de vista cardiovascular, si la carga tromboembólica es importante, se genera un brusco aumento de la poscarga del ventrículo derecho (VD), con dilatación abrupta, isquemia y disminución del volumen sistólico del mismo, asociado a disminución de la precarga del ventrículo izquierdo como consecuencia del desplazamiento hacia la izquierda del *septum* interventri-

cular. Por ambos motivos, y en los casos más severos, su evolución es hacia el *shock* cardiogénico y eventual muerte del paciente^{1,3}.

Representa la tercera causa de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, luego de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. La mortalidad a los 3 meses es variable, desde el 2% hasta el 15%, dependiendo del compromiso hemodinámico inicial; ello produce de 100.000 a 200.000 muertes al año en nuestro país^{1,3}.

Dentro de los factores de riesgo primarios y secundarios conocidos se encuentran la edad, el accidente cerebrovascular (30%), el infarto agudo de miocardio (5-30%), la insuficiencia cardíaca congestiva (12%), la inmovilización por más de 3 días, el cáncer activo (especialmente adenocarcinoma) y las cirugías tanto menores como mayores (5% y hasta 70%, respectivamente), siendo las intervenciones abdominales y traumatológicas (coxofemorales especialmente) las que mayor probabilidad de TEP presentan^{1,4}.

Los síntomas y signos del embolismo pulmonar agudo son inespecíficos y poco sensibles, a destacar: disnea súbita (75%), dolor pleurítico o en puntada de costado (40 al 50% de los casos), tos, hemoptisis, ortopnea, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, rales crepitantes, hipoventilación auscultatoria, ingurgitación yugular, insuficiencia cardíaca aguda a predominio derecho, colapso hemodinámico o síncope^{1,2,4}.

El hallazgo electrocardiográfico más sensible es la taquicardia sinusal, mientras que el más específico es el patrón S1Q3T3 (62% de especificidad, 20% de sensibilidad), aunque esta eventualidad también puede presentarse (al igual que el bloqueo completo de rama derecha) en cualquier condición que genere sobrecarga del VD (enfisema pulmonar, malformación de Ebstein, etc.). Hasta en un 50% de los casos pueden desarrollarse T negativas en derivaciones precordiales, y hasta en el 30% de los casos no se hallan alteraciones^{1,2,4}.

En la radiografía de tórax, hasta en el 25% de los casos no se detectan alteraciones patológicas, y por otro lado cualquier hallazgo patológico presenta baja especificidad para TEP. Pueden evidenciarse signos de atelectasia, derrame pleural, ensanchamiento de la arteria pulmonar, cardiomegalia, entre otros. Existen dos signos de mayor especificidad: el signo de la joroba de Hampton (imagen hiperdensa en cuña de base periférica y vértice hacia el hilio pulmonar) y el signo de Westermark u oligohemia focal (ausencia focal de vasculatura pulmonar), ambos con 82% y 97% de especificidad, respectivamente. Se trata de un excelente método para descartar otros diagnósticos diferenciales^{1,4}.

El diagnóstico puede no ser efectuado con facilidad en muchos casos debido a la ausencia de una presentación específica, por lo que el índice de sospecha debe de ser alto. Se han desarrollado varias reglas de predicción clínica, entre las cuales se encuentran la de Wells et al. y la regla de Geneva revisada, así como sus formas simplificadas, ambas validadas adecuadamente^{1,2}. Los casos con probabilidad clínica intermedia o alta deberán someterse a pruebas diagnósticas de alta sensibilidad como la angiotomografía computarizada (angio-TC), mientras que en aquellos con baja probabilidad suele dosarse dímero D como método de alto valor predictivo negativo para descartar dicho diagnóstico (**Figura 1**)^{1,2,4-6}. Si el paciente se encuentra inestable hemodinámicamente, la imposibilidad de traslado para la realización de angio-TC lleva, en muchos casos, a la realización de una ecocardiografía *bed side* para arribar al diagnóstico rápidamente (**Figura 2**)^{1,2,4}.

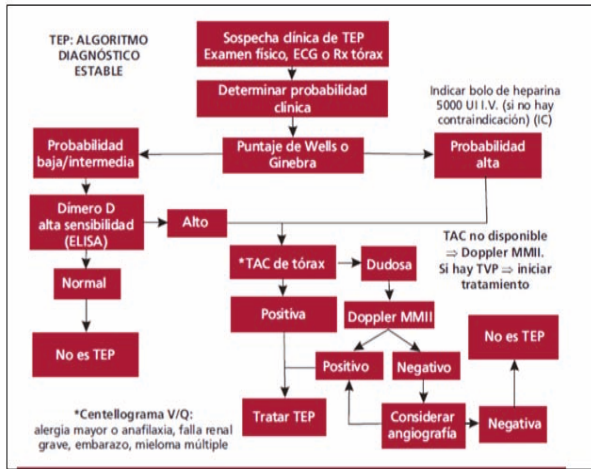


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en TEP sin descompensación hemodinámica. Rx: radiografía. TAC: tomografía axial computarizada. TEP: tromboembolismo pulmonar. MMII: miembros inferiores. TVP: trombosis venosa profunda. ECG: electrocardiograma. Extraído de: *Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. SAC 2016. Rev Argent Cardiol 2016;84(1):74-91.*

La clasificación clínica de un episodio agudo de TEP se basa en el riesgo estimado de muerte precoz (a los 30 días del evento)^{1,2}. Primariamente, puede clasificarse como TEP de alto riesgo en presencia de *shock* o hipotensión arterial persistente, y TEP de no alto riesgo en su ausencia. En este último caso, se subdivide a los pacientes en riesgo intermedio o bajo, si presentan o no respectivamente afectación de la estructura y/o función del VD, tales como dilatación del mismo, deterioro de la función sistólica del VD (FSVD) y elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica (troponina) o de congestión (BNP o pro-BNP)^{7,8,10-12}. Se debe tener en cuenta que el 70% de los TEP pertenecen a la categoría de riesgo intermedio o submasivo¹⁻⁴. Un análisis retrospectivo de Stein et al. de 1273 pacientes con TEP de no alto riesgo evidenció que la mortalidad intrahospitalaria es de 3,3% si el VD no está dilatado, 1,9% si la troponina es negativa, 8% en dilatación del VD o si la troponina es positiva, y 10,2% si ambos están alterados⁷. Por otra parte, el *score* de riesgo PESI y su versión simplificada (sPESI) constituyen ambas una estrategia de estratificación validada en los pacientes sin *shock*, de manera que un valor de sPESI ≥ 1 o un PESI clase III o IV indican mayor riesgo⁹.

En la actualidad, los pacientes con TEP de riesgo intermedio han sido subdivididos en de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto, en base a la alteración del VD evidenciada por biomarcadores o por métodos de imágenes en el primer caso, o bien ambos alterados en el segundo. Esto tiene implicancias terapéuticas, ya que estos últimos se encuadran dentro de la población pasible de trombólisis^{1,2}.

TRATAMIENTO

Soporte vital

La insuficiencia aguda del VD con bajo gasto sistémico resultante es la principal causa de muerte de los pacientes con TEP de alto riesgo, por lo que el tratamiento de soporte es fundamental en paralelo con un tratamiento de reperfusión farmacológico, quirúrgico o intervencionista^{1,2}.

La hipoxemia habitualmente responde con la administración de oxígeno. En ocasiones se requiere ventilación mecánica sea por hipoxemia refractaria, *shock* o deterioro del sensorio (Glasgow menor a 8),

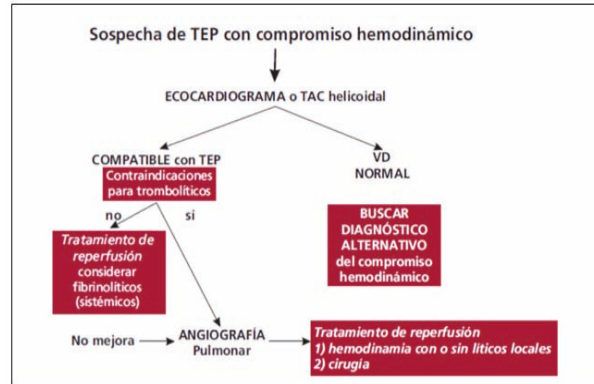


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en TEP con descompensación hemodinámica. TAC: tomografía axial computarizada. TEP: tromboembolismo pulmonar. VD: ventrículo derecho. Extraído de: *Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. SAC 2016. Rev Argent Cardiol 2016;84(1):74-91.*

con la menor presión telespiratoria posible por su efecto deletéreo sobre el retorno venoso y la precarga del VD^{1,2,4}.

La expansión con fluidos podría ser útil para aumentar el índice cardíaco, y con frecuencia es necesario el uso de vasopresores. Se puede considerar el uso de fármacos ino-cronotrópicos (dobutamina, dopamina o levosimendán) en pacientes con síndrome de bajo volumen minuto (SBVM). La aplicación de óxido nítrico a través del tubo endotraqueal puede mejorar el estado hemodinámico y el intercambio gaseoso de los pacientes con TEP^{1,2}. Debe considerarse la utilización de soporte cardiorrespiratorio mecánico extracorpóreo (ECMO) frente a un paciente inestable bajo dosis máximas de ino-cronotrópicos y vasopresores como soporte del VD. El ECMO veno-arterial es una herramienta útil en el TEP con falla del VD e hipoxemia severa^{1,2}.

Anticoagulación

En pacientes con TEP agudo, se recomienda iniciar la anticoagulación para disminuir la mortalidad precoz y la recurrencia de ETEV, incluso antes de su diagnóstico definitivo cuando la sospecha clínica es elevada, con una duración de al menos 3 meses. En algunos casos, puede ser necesario prolongar la anticoagulación más allá de los 12 meses, o incluso indefinidamente, sobre todo en pacientes con factores de riesgo de ETEV no resueltos, balanceando el riesgo de recurrencia con el de sangrado^{1,2,4}.

Clásicamente, se inicia en la fase aguda con anticoagulantes parenterales por 3 a 5 días (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux) en simultáneo con un anticoagulante oral (en general un antagonista de la vitamina K (AVK)), a fin de lograr un valor de RIN entre 2 a 3 veces el valor máximo normal durante 2 días consecutivos, momento en el cual puede suspenderse el anticoagulante parenteral^{1,2,4}.

Se prefiere la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a 1 mg/kg cada 12 horas para la anticoagulación inicial, ya que tiene igual efectividad y menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina u osteoporosis comparada a las heparinas no fraccionadas (HNF). En los enfermos con cáncer (especialmente intraabdominales), son el tratamiento de elección a largo plazo, donde fueron superiores a los AVK. Se eliminan casi exclusivamente por vía renal y solo son parcialmente inhibidas por la protamina. Por lo tanto, en pacientes con valores ex-

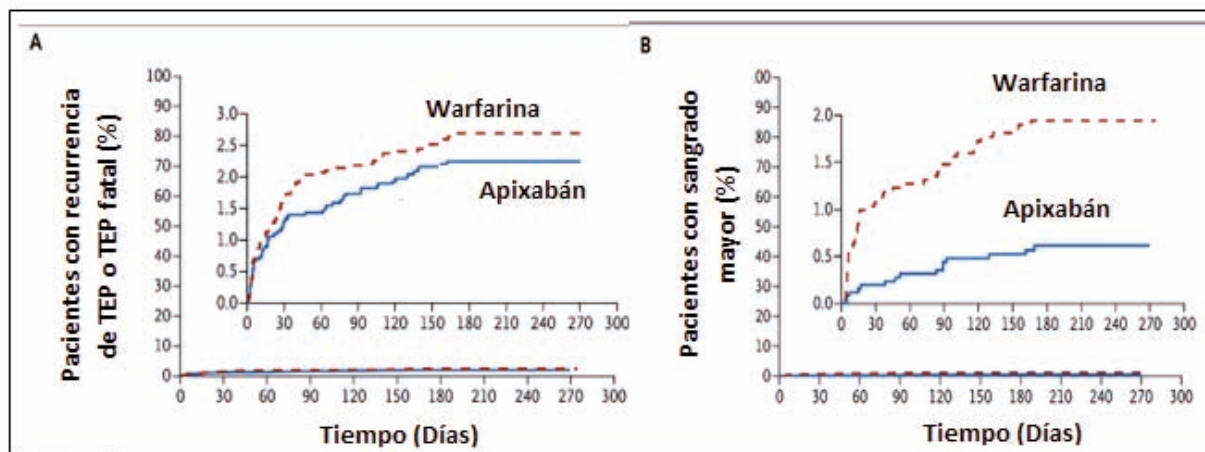


Figura 3. Punto final primario de eficacia de recurrencia de TEP o muerte por TEP (panel A), y punto final de seguridad para sangrado mayor (panel B) del estudio AMPLIFY (apixabán vs. warfarina). TEP: tromboembolismo pulmonar. Modificado de Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.

tremos de peso corporal, riesgo alto de sangrado y/o insuficiencia renal significativa (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min) se prefiere continuar utilizando HNF. De utilizarse en estos casos, se debe considerar un control de la actividad anti-Xa^{1,2,4}.

Contrariamente, se recomienda la heparina no fraccionada (HNF) vía endovenosa (EV) para pacientes en los que se considera la reperfusión primaria, así como para los que tienen un *clearance* de creatinina menor a 30 ml/min o elevado riesgo de hemorragia, debiéndose monitorizar el tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT), que deberá encontrarse entre 1,5 a 2,5 veces el valor máximo normal^{1,2,4}.

El fondaparinux es un anticoagulante tan efectivo como la HBPM, que se administra una vez al día en forma subcutánea y ajustada a peso (5 mg para pacientes de menos de 50 kg, 7,5 mg entre 50 y 100 kg, y 10 mg para más de 100 kg de peso). No requiere control de su actividad por laboratorio y no se dispone actualmente de inhibidor alguno^{1,2}.

La existencia de trombofilia no requiere modificaciones del tratamiento inicial, excepto en los casos con un déficit significativo de antitrombina, en la que puede existir resistencia a las HNF, y que puede corregirse con un aumento de la dosis de estas¹.

En pacientes con TEP de bajo riesgo puede utilizarse alguno de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), como rivaroxabán (15 mg cada 12 horas las primeras 3 semanas, luego 20 mg al día), dabigatrán (150 mg cada 12 horas) y apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día), sin requerimiento de tratamiento parenteral puente inicial ni de control con coagulograma en el seguimiento, con un inicio de acción a las 2 horas².

El rivaroxabán es un inhibidor reversible y selectivo del factor Xa, cuya biodisponibilidad es superior al 80% y su semivida es de 5-9 horas en adultos jóvenes, con una eliminación del fármaco vía renal. El apixabán es un inhibidor selectivo y reversible del factor Xa, con una biodisponibilidad del 50% y su semivida es de 8 a 15 horas, siendo el 75% eliminado a través de las heces. En cambio, el dabigatrán etexilato, que se biotransforma en su metabolito activo (dabigatrán), inhibe directa y reversiblemente a la trombina, con una biodisponibilidad oral sólo del 6%, teniendo una semivida plasmática de 8 horas y con una eliminación vía renal del 80%^{1,2}.

En términos de eficacia, estos agentes no son inferiores al régimen estándar de heparina y AVK, con menor tasa de sangrado.

El estudio AMPLIFY es un ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, que comparó apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día) con enoxaparina-AVK en 2609 pacientes con TEP agudo sintomático durante 6 meses. El apixabán no fue inferior en recurrencia de TEP (2,3% con apixabán y 2,7% con AVK; $p < 0,001$), con menor tasa de hemorragia mayor (0,6% frente a 1,8%; $p < 0,001$). El compuesto de sangrado mayor y menor clínicamente relevante fue menor en la rama apixabán (4,3% frente a 9,7%; $p < 0,001$)¹³ (Figura 3).

El estudio EINSTEIN-PE, aleatorizado y doble ciego, comparó 20 mg al día de rivaroxabán con el régimen de enoxaparina-AVK en 4832 pacientes con TEP agudo sintomático durante 3, 6 (57% de los pacientes) y 12 meses. Se demostró que el rivaroxabán es no inferior en recurrencia de TEP (2,1% con rivaroxabán y 1,8% con AVK; $p = 0,003$), con menor incidencia de hemorragia mayor (1,1% frente a 2,2%; $p = 0,003$), aunque sin diferencias significativas en cuanto a hemorragias fatales (9,5% con rivaroxabán y 9,8% con AVK). No hubo diferencias en la mortalidad ni en la frecuencia de suspensión del tratamiento debida a efectos adversos. El beneficio neto clínico favoreció al rivaroxabán (3,4 frente a 4%)¹⁴ (Figura 4).

El estudio RECOVER comparó dabigatrán (150 mg cada 12 horas) con warfarina (con RIN control de 2 a 3) en 2564 pacientes con TEP agudo sin inestabilidad hemodinámica durante 6 meses, todos con HBPM durante 5 días. No hubo diferencias en recurrencia de TEP (2,4% con dabigatrán frente al 2,1% con warfarina), ni en hemorragias mayores (1,6% frente a 1,9%), aunque el total de hemorragias fue menor con dabigatrán (16,1% frente a 21,9%). La mortalidad y la frecuencia de síndrome coronario agudo fueron similares en ambos grupos (Figura 5). Otros dos estudios, el RE-MEDY *trial* y RE-SONATE *trial*, estudios de no inferioridad con dabigatrán 150 mg cada 12 horas frente a warfarina y frente a placebo, apoyan dichos hallazgos^{15,16}.

Actualmente se discute el uso de los NACO para la anticoagulación rápida en pacientes con TEP de bajo riesgo sin criterios de internación^{1,2}. Están contraindicados en pacientes con enfermedad renal con *clearance* de creatinina menor a 30 ml/min, obesidad severa o con diag-

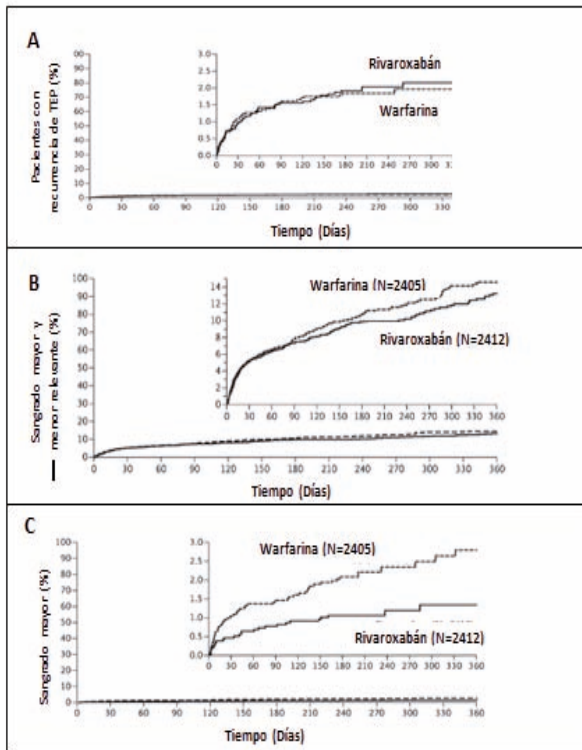


Figura 4. Punto final primario de eficacia de recurrencia de TEP sintomático ($p=0,003$ para no inferioridad) (panel A), punto final compuesto de seguridad para sangrado mayor y menor clínicamente relevante ($p=0,23$) (panel B) y sangrado mayor únicamente ($p=0,003$) (panel C) del estudio EINSTEIN (rivaroxabán vs. warfarina). TEP: tromboembolismo pulmonar. Modificado de: Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.

nóstico de cáncer, falla hepática o embarazo. Asimismo presentan algunas interacciones farmacológicas, por lo que se recomienda no administrar concomitantemente con derivados azólicos, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, macrólidos e inhibidores de proteasa, y disminuir la dosis en caso de administración simultánea con amiodarona y verapamilo^{1,2}.

Uno de los principales inconvenientes es qué tratamiento instaurar en caso de un sangrado grave secundario al uso de los NACO. Se han considerado los concentrados de factores protrombóticos para los antagonistas del factor Xa, y se debe tener en cuenta que especialmente el dabigatrán puede aumentar su eliminación forzando la diuresis o mediante diálisis, aunque existe poca experiencia². Ante esta severa problemática se desarrollaron los nuevos antidotos para los NACO. El idarucizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a dabigatrán con una afinidad 350 veces superior a la de la trombina, por lo que ha demostrado revertir de forma completa e inmediata el efecto anticoagulante sin efectos adversos. El estudio REVERSE-AD es un estudio prospectivo que evaluó la eficacia y seguridad del idarucizumab para la reversión del efecto del dabigatrán en pacientes con sangrado incontrolable y/o con compromiso vital o que requieran una intervención quirúrgica o invasiva que no pueda ser demorada más de 8 horas. En 90 pacientes que recibieron 5 g de idarucizumab por vía EV (2 bolos de 2,5 g separados por no más de 15 minutos) revirtió el 100% de los casos. Sólo se detectó un evento trombótico precoz (primeras 72 horas) en un paciente en el que no se pudo rein-

Tabla 1. Score RIETE para la predicción del riesgo hemorrágico posttrombólisis sistémica.

Variable	Puntuación
Hemorragia mayor reciente (un mes)	2,0
Creatinina > 1,2 mg/dl	1,5
Anemia	1,5
Cáncer	1
Edad > 75 años	5
Riesgo bajo: 0. Riesgo intermedio: 1-4. Riesgo alto: > 4	

Extraído de Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. SAC 2016. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:74-91.

ciar la anticoagulación^{1,17}. El andexanet alfa es un anticuerpo monoclonal de acción rápida contra los fármacos antagonistas del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán y HBPM), estudiado en los estudios ANNEA-A y ANNEA-R, con un inicio rápido de acción (menos de 5 minutos) y sin estar asociado a efectos adversos trombóticos, pese a haberse detectado un aumento del dímero D y protrombina¹⁸. Finalmente, el antidoto universal ceparantag es un anticuerpo monoclonal en fase II de investigación, que bloquea la acción de los inhibidores del factor Xa y IIa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán, dabigatrán, HBPM y fondaparinux)^{1,17}.

Así pues, uno de los principales inconvenientes de los NACO, la falta de antidoto, está en fase de desaparición. Pese a ello, por su vida media corta, la mejor estrategia para revertir su efecto es su suspensión, quedando reservado el empleo de estos anticuerpos monoclonales para el sangrado grave que comprometa la vida o en caso de necesidad de cirugía de extrema urgencia.

Trombólisis farmacológica sistémica

Desde el punto de vista fisiopatológico, el tratamiento trombolítico disuelve el trombo y reperfunde el territorio pulmonar afectado, con una mejoría concomitante en la función del VD^{1,2}.

Actualmente, en nuestro país, solo están aprobados para uso en TEP la estreptocinasa (SK) y el activador tisular del plasminógeno (rtPA). La SK se infunde EV en dosis de 1,5 millones UI en 2 horas, mientras que el rtPA en dosis de 100 mg EV en 2 horas. Se deberá suspender la anticoagulación con HNF dos horas antes en el caso de utilizar SK, mientras que se puede continuar con ella durante la infusión de rtPA. Dados los riesgos de sangrado asociados a la trombólisis, se recomienda continuar la anticoagulación con HNF durante varias horas después de finalizar el tratamiento trombolítico, antes de rotar a HBPM o fondaparinux¹⁻⁴. En los centros que disponen de dosaje de fibrinógeno, este puede constituirse en un parámetro para evaluar la persistencia del efecto fibrinolítico antes de rotar la anticoagulación a HBPM.

En total, más del 90% de los pacientes responden favorablemente a la trombólisis, con máximo beneficio cuando se inicia en las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas. Sin embargo se postula por estudios observacionales que la trombólisis puede ser útil hasta 14 días después, sin existir ensayos clínicos aleatorizados que corroboren este plazo^{1,2}.

El principal efecto adverso es la hemorragia, siendo las gastrointestinales y las intracraneales las más temidas por la elevada mortalidad que conllevan. El score RIETE, validado en una cohorte de 15.206 pacientes con TEP (base de datos RIETE), puede ser utilizado como so-

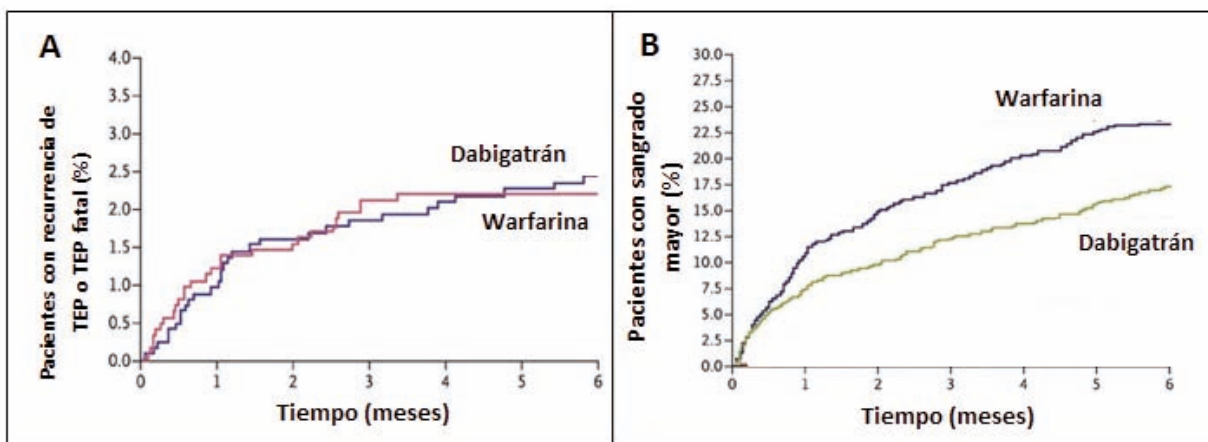


Figura 5. Punto final primario de eficacia de recurrencia de TEP o muerte por TEP (panel A), y punto final compuesto de seguridad para sangrado mayor (panel B) del estudio RECOVER (Dabigatrán vs. Warfarina). TEP: tromboembolismo pulmonar. Modificado de: Schulman S, et al. Dabigatrán versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.

porte al criterio clínico para predecir el riesgo de presentar una hemorragia mayor, especialmente extracraneal (gastrointestinal). No incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica, lo cual explica la baja incidencia de sangrados en dicha base de datos. Un valor absoluto en dicho *score* mayor a 4,5 equivale a un riesgo elevado de hemorragia (mayor a 4,9%), lo cual hace no recomendable la lisis farmacológica sistémica, aunque no la contraindica (Tabla 1)^{1,2,19}.

En este sentido, las contraindicaciones absolutas de la fibrinólisis son: hemorragia activa, neoplasia intracraneana o enfermedad vascular cerebral, trauma reciente o cirugía mayor, punción en una zona de difícil compresión, hipertensión arterial no controlada (presión arterial sistólica mayor a 180 mmHg y diastólica mayor a 110 mmHg), y diátesis hemorrágica conocida. Cualquier otra condición debe ser considerada como relativa, y asimismo todas las contraindicaciones se vuelven relativas ante un TEP de alto riesgo que requiere líticas para evitar la muerte del paciente, donde se deberá efectuar un balance entre riesgo trombótico y hemorrágico^{1,2,4}.

Trombolíticos en TEP de alto riesgo

Una revisión de ensayos aleatorizados realizados previos al 2004 indica que la trombólisis se asocia a una clara reducción de la mortalidad y de recurrencia de TEP en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica. La mortalidad intrahospitalaria atribuible de los pacientes inestables que recibieron terapia trombolítica resultó menor que la de los que no la recibieron (RR=0,20; IC95%: 0,19-0,22; $p<0,0001$). En este grupo se debe considerar como relativas a la mayoría de las contraindicaciones de trombólisis farmacológica sistémica¹⁻⁴.

Trombolíticos en TEP de riesgo intermedio

En ausencia de deterioro hemodinámico en el momento de la presentación, los beneficios clínicos de la trombólisis han estado en controversia durante muchos años en aquellos casos de TEP de riesgo intermedio, donde los estudios arrojan resultados diversos.

En el estudio de Konstantinides et al. (2002), se realizó una comparación aleatorizada de heparina sódica sola (5000 UI bolo EV, seguido de infusión continua de 1000 UI/hora) frente a alteplasa (10 mg

bolo EV seguido de 90 mg EV en dos horas) más heparina sódica en ambas ramas, en 256 pacientes normotensos con TEP agudo y evidencia de disfunción del VD o hipertensión pulmonar (HTP), determinados por examen clínico, ecocardiografía o cateterismo derecho. Se evidenció que el tratamiento trombolítico redujo el *endpoint* primario de muerte y deterioro hemodinámico a expensas de la reducción de este último (24,6 y 10,2%; $p=0,004$), sin diferencias en la mortalidad. Paradójicamente, no se observaron diferencias significativas en la tasa de hemorragias entre ambas ramas de tratamiento, contrariamente a lo conocido hasta ese momento por estudios anteriores^{1,2,20}.

El MOPETT *trial* incluyó a 121 pacientes con TEP de riesgo intermedio, aleatorizándolos a dosis bajas de alteplasa (50 mg) frente a placebo, ambas con anticoagulación con HNF EV, con seguimiento a 2 años. En los criterios de inclusión, el TEP de riesgo moderado fue definido como pacientes con más de 70% de obstrucción en dos o más arterias lobares o en una de las dos arterias principales en angiogramografía (angio-TC), o más de 70% de *mismatch* en dos o más lóbulos en la centellografía V/Q, sin tener en cuenta los diámetros del VD o la FSVD, ni el valor de troponina. El *endpoint* primario fue HTP y recurrencia de TEP, y el *endpoint* secundario los días de hospitalización, mortalidad y recurrencia de TEP. Los resultados a 28 meses concluyeron que la trombólisis disminuye la HTP, la recurrencia de TEP y los días de hospitalización, sin beneficio en la mortalidad. Debido a las diferencias entre los criterios de inclusión de este estudio y los utilizados para la actual definición de TEP de riesgo intermedio, no se pueden ajustar sus resultados a la actualidad^{1,2,21}.

El estudio de mayor relevancia es el PEITHO *trial*, estudio multicéntrico doble ciego y aleatorizado, publicado en el 2014, que comparó la trombólisis con bolo EV de tenecteplasa (TNK) adecuado a peso frente a placebo (ambas ramas de tratamiento con heparina sódica). Se incluyeron 1006 casos de TEP de riesgo intermedio-alto, es decir con disfunción del VD (por ecocardiografía o angio-TC) y lesión miocárdica (con troponina I o T positiva). Se evaluaron los resultados a 7 y 30 días de la aleatorización. El *endpoint* primario, la combinación de muerte por cualquier causa o descompensación hemodinámica a los 7 días tras la aleatorización, se redujo significativamente con TNK (2,6% frente al 5,6% con placebo; $p=0,015$; OR=0,44; IC95%: 0,23-

Puntos finales	Tenecteplasa (N=506)	Placebo (N=499)	OR (IC 95%)	p
Punto final combinado (Muerte por cualquier causa y/o descompensación hemodinámica) al día 7	13 (2,6)	28 (5,6)	0,44 (0,23-0,87)	0,02
Muerte por cualquier causa al día 7	6 (1,2)	9 (1,8)	0,65 (0,23-1,85)	0,42
Descompensación hemodinámica al día 7	8 (1,6)	25 (5,0)	0,30 (0,14-0,68)	0,002
Recurrencia de TEP al día 7	1 (0,2)	5 (1,0)	0,20 (0,02-1,68)	0,12
Mortalidad por cualquier causa al día 30	12 (2,4)	16 (3,2)	0,73 (0,34-1,57)	0,42

Puntos finales	Tenecteplasa (N=506)	Placebo (N=499)	OR (IC 95%)	p
Sangrado al día 7 de la randomización				
Sangrado mayor extracraneal	32 (6,3)	6 (1,2)	5,55 (2,3-13,39)	<0,001
Sangrado mayor	58 (11,5)	12 (2,4)		
Sangrado menor	165 (32,6)	43 (8,6)		
ACV a los 7 días de la randomización	12 (2,4)	1 (0,2)	12,10 (1,57-93,39)	0,003
ACV hemorrágico	10 (2,0)	1 (0,2)		
ACV isquémico	2 (0,4)	0 (0)		

Figura 6. Punto final primario de muerte y descompensación hemodinámica en TEP de riesgo intermedio-alto (**panel superior**), punto final de seguridad para sangrado mayor o menor, ACV isquémico o hemorrágico (**panel inferior**) del estudio PEITHO (rtPA vs. placebo). TEP: tromboembolismo pulmonar. ACV: accidente cerebrovascular. OR: odds ratio. Modificado de Meyer G, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402-11.

0,88), aunque su principal origen fue la significativa reducción de la tasa de colapso hemodinámico (1,6% frente a 5,0%; $p=0,002$) sin diferencias en la mortalidad por cualquier causa a 7 días (1,2% y 1,8%; $p=0,43$) ni a los 30 días (2,4% y 3,2%; $p=0,42$). No se observaron diferencias en la recurrencia de TEP a los 7 días ni a los 30 días. Al efectuar el análisis de subgrupos, el beneficio en cuanto al *endpoint* primario se observó únicamente en la población menor de 75 años. En cuanto al *endpoint* de seguridad, el grupo de los 506 pacientes con tenecteplasa presentó mayor número de hemorragias que el grupo placebo en forma significativa, tanto extracraneales mayores y menores (6,3% frente a 1,2%; $p<0,001$) como intracraneales (2% frente a 0,2%; $p=0,003$) a los 7 días de la aleatorización, sin diferencias a los 30 días (**Figura 6**). El sangrado fue mayor en el subgrupo de pacientes de más de 75 años y de sexo femenino. Estos resultados subrayan la necesidad de mejorar la seguridad del tratamiento trombolítico en pacientes con mayor riesgo de sangrado, en base a que este tratamiento aumenta 10 veces el riesgo de ACV hemorrágico^{1,2,22}.

El metaanálisis publicado en JAMA en el año 2014, que incluyó a 16 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), entre ellos los estudios nombrados anteriormente, con 2200 pacientes en total (70% TEP riesgo intermedio, 10% de bajo riesgo, 2% de alto riesgo, y el resto no estratificado), comparó trombolisis con alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, uroquinasa y estreptoquinasa frente a placebo, asociado con HNF o HBPM en ambos grupos. El *outcome* primario fue mortalidad por todas las causas y sangrado mayor, y el secundario la recurrencia de TEP y el desarrollo de ACV hemorrágico. Como resultado, la trombolisis disminuyó el *endpoint* primario (IC95%: 0,25-0,92; $p=0,03$) pero con un nivel de significancia débil. En cuanto a la tasa de sangrado mayor e intracraneal fue mayor en el grupo tratamiento, aunque solamente en pacientes mayores de 65 años (12,9% frente a 4,1%; $p<0,001$). Comparativamente, el número necesario a tratar (NNT) del tratamiento trombolítico fue de 65 frente a un número necesario para dañar (NNH) de 18, por lo que de 65 pacientes trombolizados aproximadamente 3 tendrán una hemorragia mayor como evento adverso^{1,2,23}.

Un reciente metaanálisis de 7 ECA, publicado en el *Journal of Thoracic Disease* en 2015, con 1631 TEP de riesgo intermedio, evaluó la estrategia de trombolisis en esta población. Los *endpoints* de eficacia fueron mortalidad por todas las causas, recurrencia de TEP y deterioro hemodinámico a 30 días, mientras que los de seguridad fueron hemorragia mayor y menor a 30 días. Este análisis no demostró beneficio en la mortalidad (IC95%: 0,34-1,06; $p=0,8$), pero sí diferencias significativas a favor del tratamiento lítico en cuanto a la descompensación hemodinámica (IC95%: 0,18-0,4; $p<0,00001$) y a la recurrencia de TEP (IC95%: 0,15-0,77; $p<0,01$) a 30 días. Paradójicamente este metaanálisis no encontró diferencias en la tasa de hemorragia mayor en ambos grupos, pero sí de las hemorragias menores a los 30 días (IC95%: 2,85-9,97; $p<0,00001$)^{1,2,24}.

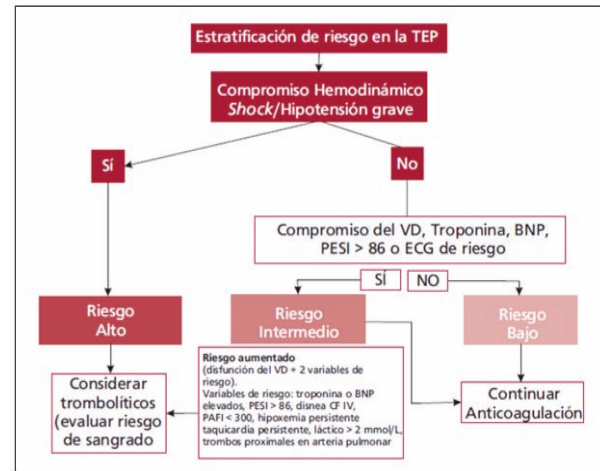


Figura 7. Algoritmo de tratamiento en TEP agudo. TEP: tromboembolia pulmonar. VD: ventrículo derecho. BNP: péptido natriurético cerebral. PESI: índice de severidad para el tromboembolismo pulmonar. ECG: electrocardiograma. CF: clase funcional. PAFI: presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PAO₂/FIO₂). Extraído de: Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. SAC 2016. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(1):74-91.

La Sociedad Europea de Cardiología, en su guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de embolia pulmonar aguda del año 2014, no recomienda el uso sistemático de trombolisis sistémica primaria para pacientes sin *shock* ni hipotensión (indicación III B), sino más bien realizar una monitorización estrecha del paciente con TEP de riesgo intermedio-alto para facilitar la detección precoz de descompensación hemodinámica e iniciar la terapia de reperfusión de rescate oportunamente (indicación IIa B)².

La Sociedad Argentina de Cardiología, en su consenso de TEP del año 2016, recomienda (indicación II B) la trombolisis sistémica en aquellos pacientes menores de 75 años con TEP de riesgo intermedio que presentan dilatación del VD más al menos dos de los siguientes criterios: troponina o BNP elevados, PESI mayor a 86, disnea CF IV, PAFI menor a 300, hipoxemia, taquicardia persistente mayor a 110 lpm, ácido láctico mayor a 2 mmol/l, trombos proximales o tendencia a la hipotensión (**Figura 7**). Estos parámetros evidenciarían un compromiso hemodinámico subrepticio y respiratorio en pacientes sin *shock*, que avalarían la conducta trombolítica¹.

Trombolisis farmacológica local

Para pacientes con contraindicaciones para la trombolisis sistémica o con alto riesgo de sangrado, la trombolisis con bajas dosis y dirigida por catéter es una opción disponible. El grado de recuperación del VD parece comparable al obtenido tras trombolisis sistémica a dosis estándar, con igual tasa de sangrado^{1,2}.

El estudio ULTIMA comparó la infusión local intrapulmonar de 10 a 20 mg de rtPA frente a placebo en 59 pacientes, ambas ramas con anti-

coagulación con HNF, y demostró disminuir el diámetro del VD y la relación VD/VI ($0,30 \pm 0,20$ vs. $0,03 \pm 0,16$; $p < 0,001$) en pacientes con TEP de riesgo intermedio con alto riesgo hemorrágico, sin diferencias en la mortalidad, en la recurrencia de TEP, ni en la tasa de sangrados menores o mayores^{1,2,25}.

El estudio SEATTLE II, de una sola rama, multicéntrico, evaluó la seguridad y eficacia de la trombólisis guiada por catéter para tratar a 150 pacientes con TEP masivo con alto riesgo hemorrágico o contraindicaciones para la trombólisis sistémica. No demostró diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de sangrado comparando sus resultados con otras series, pero sí demostró una mejoría en la función del VD y una disminución de la PSAP^{1,2,26}. Por tanto, esta estrategia invasiva solo se recomienda en aquellos pacientes con contraindicaciones absolutas de trombólisis sistémica que presentan una firme indicación de reperfusión de la arteria pulmonar comprometida.

Embolectomía hemodinámica mecánica

Como opciones intervencionistas se incluyen la fragmentación de los trombos con un catéter en espiral o con balón, la trombectomía con dispositivos de catéteres hidrodinámicos, la trombectomía de succión con catéteres de aspiración y la trombectomía rotacional. Las complicaciones mayores, que se producen en el 2% de las intervenciones, pueden incluir empeoramiento de la insuficiencia del VD, embolización distal, perforación de las arterias pulmonares con hemorragia pulmonar, taponamiento cardíaco, bloqueos auriculoventriculares o bradicardia sinusal, hemólisis, nefropatía inducida por contrastes y complicaciones relacionadas con la punción^{1,2,27,28}.

Una revisión sobre el tratamiento intervencionista mecánico incluyó 35 estudios no aleatorizados que evaluaron a 594 pacientes en total. El éxito clínico, definido como estabilización de parámetros hemodinámicos, resolución de la hipoxemia y supervivencia hasta el momento de recibir el alta, fue del 87%. Sin embargo, 67% de los pacientes también recibieron trombólisis farmacológica local adyuvante¹.

Actualmente, se recomienda esta estrategia en aquellos pacientes en quienes la trombólisis sistémica haya sido fallida o que presenten contraindicaciones firmes para la misma, sea en TEP de riesgo alto o de intermedio-alto, habitualmente acompañada de la infusión local de un trombolítico en forma simultánea^{1,2}.

Embolectomía quirúrgica

La embolectomía quirúrgica con circulación extracorpórea para el TEP de alto riesgo o de riesgo intermedio-alto, se ha planteado en la actualidad particularmente si la trombólisis está contraindicada o ha fracasado, especialmente si la evolución es hacia el TEP crónico asociado a hipertensión pulmonar. En pacientes con un episodio agudo de TEP, la principal indicación de cirugía de urgencia es el colapso hemodinámico con requerimiento de soporte cardio-respiratorio farmacológico o mecánico, con contraindicación para la trombólisis farmacológica^{1,2,4}.

La embolectomía quirúrgica, reservada inicialmente para casos extremos, asociados con una mortalidad elevada, ha expandido su aplicación acorde con los mejores resultados operatorios actuales, que llevó a considerarla no solo en pacientes descompensados, sino también en los de riesgo intermedio con un gran trombo central. Leacche

et al. comunicaron la serie más extensa de embolectomía quirúrgica, con 47 pacientes (45% con contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico): 3 pacientes fallecieron (6%), dos de los cuales habían presentado un paro cardíaco previo a la cirugía²⁹. Yamanchilli et al. comunicaron 13 pacientes intervenidos, con una sobrevida del 92%. Ambas series tuvieron un gran porcentaje de uso de filtros de la vena cava inferior, lo que pudo disminuir la recurrencia de TEP³⁰.

Esta aparente baja mortalidad en el posoperatorio inmediato no es la realidad de la mayoría de los centros que disponen de esta técnica en nuestro país. A largo plazo, la tasa de supervivencia posoperatoria, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud y la calidad de vida son favorables en las series publicadas^{1,2,4}.

Filtro de la vena cava inferior

Los filtros venosos normalmente se colocan en la porción infrarrenal de la vena cava inferior (VCI), estando indicados para pacientes con TEP agudo que tienen contraindicaciones absolutas para la anticoagulación y para pacientes con recurrencia de TEP confirmada a pesar de un tratamiento de anticoagulación adecuado. Pese a que en los diferentes estudios disminuyó la recurrencia de TEP, no ha demostrado disminuir la mortalidad, presentando mayor riesgo de recurrencia de TVP^{1,2,4}.

Las complicaciones tempranas, como la trombosis local, se producen en aproximadamente un 10% de los pacientes. Las complicaciones tardías son más frecuentes e incluyen TVP recurrente en un 20% de los pacientes y síndrome posttrombótico en hasta un 40%, independientemente del tiempo de anticoagulación¹.

No hay evidencias que respalden el uso de filtros en la VCI en pacientes con trombólisis sistémica, embolectomía quirúrgica o tromboendarterectomía pulmonar.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Embolia pulmonar de alto riesgo

A los pacientes con TEP que se presentan con *shock* o hipotensión, además del soporte hemodinámico y respiratorio, se les debe administrar HNF intravenosa como anticoagulación inicial. El tratamiento de reperfusión primaria, particularmente la trombólisis sistémica, es el tratamiento de elección, debiendo suspender la infusión de HNF una a dos horas antes de la infusión del trombolítico sistémico. Para pacientes con contraindicaciones para la trombólisis o cuando la trombólisis fue fallida, se recomienda la embolectomía quirúrgica o hemodinámica invasiva de urgencia si están disponibles.

Posteriormente se reiniciará la anticoagulación lo antes posible nuevamente con HNF, rotándose a HBPM cuando el paciente presente mayor estabilidad hemodinámica y el riesgo de hemorragia severa sea bajo¹⁻⁴.

Embolia pulmonar de riesgo intermedio

Para los casos de TEP agudo de riesgo intermedio, la HBPM es el tratamiento de elección, excepto en los casos en que esté contraindicado o que haya indicación de reperfusión pulmonar, donde se prefiere la HNF¹⁻⁴.

En los pacientes de riesgo intermedio, la terapia trombolítica sistémica puede prevenir la descompensación hemodinámica en los prime-

ros 7 días, pero este beneficio está contrarrestado por un riesgo de ACV hemorrágico de un 2% en la mayoría de las series. Se recomienda la reperfusión primaria en TEP de riesgo intermedio-alto (mortalidad hasta 15%), especialmente con dilatación del VD y elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica, más uno de los siguientes criterios: PESI mayor a 86, disnea CF IV, PAFI menor a 300, hipoxemia, taquicardia persistente, ácido láctico mayor a 2 mmol/l, trombos proximales, índice VD/VI mayor a 0,9, o trombo central de gran tamaño^{1,2,4}. La embolectomía pulmonar quirúrgica o el tratamiento dirigido por catéter percutáneo son alternativas a la trombólisis sistémica, si el riesgo de sangrado es alto o la trombólisis sistémica estuviese contraindicada o fuera no exitosa (de rescate)^{1,2,25,26}.

Embolia pulmonar de riesgo bajo

Los pacientes de bajo riesgo por el *score* PESI o sPESI, o que no presentan alteración del VD (en imágenes o por biomarcadores), deberían ser anticoagulados ante la menor sospecha diagnóstica, y considerados para alta precoz y tratamiento ambulatorio, incluso sin requerimiento de internación inicial si se utilizase NACO^{1,2,4}. Sin embargo, aún la HBPM o el fondaparinux son el tratamiento inicial de elección, con tratamiento a largo plazo con antagonistas de la vitamina K¹⁻⁴.

Anticoagulación al alta

Se deberá efectuar anticoagulación por un mínimo de tres meses, pudiéndose extender hasta 6 meses dependiendo del balance entre el riesgo trombotico y el hemorrágico del paciente. El anticoagulante de elección es un antagonista de la vitamina K (acenocumarol o warfarina). Como alternativa, se recomienda la anticoagulación con apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día), o dabigatrán (150 mg dos veces al día o 110 mg dos veces al día para pacientes de edad mayor a 80 años) o rivaroxabán (15 mg cada 12 horas durante 3 semanas, seguido por 20 mg una vez al día)^{1,2,4,12-15}. La anticoagulación por tiempo prolongado, más allá de los 12 meses, está respaldada en los pacientes con TEP secundario a un tumor maligno irreseccable o en tratamiento, especialmente los intraabdominales.

DISCUSIÓN

El TEP es la forma más grave de la ETEV, siendo la tercera causa de muerte cardiovascular en nuestro país, tras la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular¹⁻³. Aún así, no se dispone de grandes registros actualizados de TEP en nuestro medio, por lo que esta patología está estadísticamente subvalorada.

Su diagnóstico precoz y tratamiento inmediato son fundamentales dado que efectuándose una intervención temprana se disminuye la morbimortalidad de esta población. Pese a ello, actualmente más de la mitad de los casos no son diagnosticados.

La anticoagulación es el gesto terapéutico inicial, lo que disminuye la mortalidad y la tasa de recurrencia, debiendo iniciarse simplemente con la sospecha clínica e incluso antes de presentar una confirmación imagenológica. Clásicamente se utilizaron para ello los AVK con un tratamiento puente inicial con anticoagulantes parenterales^{1,2,4}.

Desde el advenimiento de los NACO se ha abierto una nueva discusión,

basada en criterios de no inferioridad en cuanto a eficacia, su rápido efecto anticoagulante y su mejor perfil de seguridad comparado con los AVK en los estudios AMPLIFY, EINSTEIN y RECOVER¹³⁻¹⁶. Además no requieren control del efecto anticoagulante, con una farmacodinamia más estable. Uno de los inconvenientes de los mismos es la ausencia de antídoto ante una hemorragia severa o el requerimiento de realizar una intervención de urgencia: los anticuerpos monoclonales desarrollados contra los NACO y la HBPM estarán disponibles para solucionar esta problemática, aunque con escasa experiencia y disponibilidad en la actualidad, encontrándose algunos de ellos aún en fase experimental^{17,18}. Asimismo, un análisis de costo efectividad, lo cual excede el propósito de esta revisión, podría hacer de los NACO fármacos no disponibles para la totalidad de nuestra población.

La terapia de reperfusión de la circulación pulmonar es el aspecto más controvertido en la actualidad a causa de las complicaciones hemorrágicas que acarrea. Sin duda, en pacientes con TEP de alto riesgo, la fibrinólisis sistémica es la única opción que ha demostrado claramente disminuir la mortalidad, donde cualquier contraindicación para estos fármacos se vuelve relativa¹⁻⁴.

Sin embargo, en TEP de riesgo intermedio, la evidencia disponible, desde el estudio de Konstantinides et al. hasta el estudio PEITHO y los nuevos metaanálisis confeccionados, arroja resultados dispares. Lo claro es que la trombólisis en estos pacientes no disminuye la mortalidad, aunque sí la tasa de descompensación hemodinámica y recurrencia²⁰⁻²⁴. Por otra parte la evaluación del riesgo hemorrágico es fundamental, dado que la tasa de hemorragias severas con posible compromiso vital no es menor (10 veces más hemorragia intracerebral en los pacientes trombolizados), lo cual puede ir en detrimento del beneficio aportado por el lítico²². El *score* RIETE parece ser un método adecuado para la valoración de este efecto adverso, aunque sin lograr sustituir el buen juicio clínico del médico tratante¹⁹. Es clave, por tanto, la evaluación integral del paciente, en especial el balance entre el riesgo clínico-trombotico (del 2% en los de riesgo intermedio-bajo hasta el 15% en los de riesgo intermedio-alto) y el riesgo hemorrágico. Los estudios disponibles han intentado esclarecer este dilema, pero con escasa validez externa. Los criterios sugeridos por la Sociedad Argentina de Cardiología para la indicación de trombólisis en TEP de riesgo intermedio, los cuales describen un riesgo mayor de compromiso hemodinámico, son un gran apoyo al criterio clínico para la decisión final¹.

La reperfusión pulmonar mecánica hemodinámica y la quirúrgica brindan asistencia en caso de necesidad clara de trombólisis sistémica, y estando contraindicada o habiendo sido fallida (reperfusión de rescate), aunque estas estrategias no están disponibles ni se cuenta con evidencia y experiencia suficiente en todos los centros de salud. La mortalidad quirúrgica de cada centro, además de las características del paciente, es vital para la toma de decisiones hacia la estrategia hemodinámica o quirúrgica²⁵⁻³⁰.

La presente revisión ha pretendido describir aspectos fundamentales de esta patología, especialmente abocándose a la nueva evidencia disponible en la actualidad, a fin de optimizar la mejor estrategia de tratamiento ante un paciente con TEP con o sin riesgo vital. Sin duda nuevos estudios de investigación, los avances médicos por desarrollarse y la experiencia médica podrán arrojar luz en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología.

CONCLUSIONES

El TEP es la forma más grave de la ETEV, cuyo diagnóstico precoz y tratamiento inmediato es fundamental. Es un evento de suma relevancia en Salud Pública, tanto en Cardiología como en Clínica Médica y Terapia Intensiva.

La anticoagulación es el gesto terapéutico inicial, lo que disminuye la mortalidad y la tasa de recurrencia. Al esquema clásico de los AVK, actualmente se agregan los NACO, que se posicionan como la nueva estrategia a considerar en pacientes con TEP de bajo riesgo por su elevada eficacia y mejor perfil de seguridad. El advenimiento de los anti-dotos de los NACO plantea un nuevo escenario en caso de hemorragia con compromiso vital o necesidad de intervención de urgencia, aunque falta experiencia práctica en este sentido.

La terapia de reperfusión de la circulación pulmonar es el aspecto más controvertido en la actualidad a causa de las complicaciones hemorrágicas que acarrea. Es clave la evaluación integral del paciente, en especial el balance entre el riesgo clínico y el riesgo hemorrágico. Los estudios disponibles han intentado esclarecer este dilema, pero con escasa validez externa. La reperfusión pulmonar mecánica hemodinámica y la quirúrgica brindan asistencia en caso de contraindicaciones para la trombólisis sistémica o cuando esta haya sido fallida, aunque no están disponibles ni se cuenta con experiencia suficiente en todos los centros.

Sin duda nuevos estudios de investigación, los avances médicos por desarrollarse y la experiencia médica podrán arrojar luz en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. SAC 2016. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(1):74-91.
2. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 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). ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-80.
3. Jaff MR, McMurry 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. *Circulation* 2011;123(16):1788-830.
4. Machado A, Fosco M. *Tromboembolismo pulmonar*. En: Fosco M. Libro SAE Emergencias. Segunda edición. Argentina: Editorial EdiMed; 2015.
5. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349(13):1203-4.
6. Klok FA, Krusman E, Spaan J, Nijkeuter M, Reghini M, Huisman M et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008;6(1):40-4.
7. Stein PD, Matta F, Janjua M, Yaekoub AY, Jawesh F, Alrifai A. Outcome in stable patients with acute pulmonary embolism who had right ventricular enlargement and/or elevated levels of troponin I. *Am J Cardiol* 2010;106(4):558-63.
8. 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(4):425-30.
9. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383-9.
10. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124(24):2716-24.
11. Van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology* 2005;235(3):798-803.
12. Stein PD, Fadi Matta F. The treatment of unstable pulmonary embolism in the elderly and those with comorbid conditions. *Am J Med* 2013;126(4):304-10.
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
14. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-718.
17. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20.
18. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the reversal of Factor Xa Inhibitor Activity (ANNEXA-A y ANNEXA-R). *N Engl J Med* 2015;373(25):2413-24.
19. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(1):26-31.
20. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143-50.
21. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (MOPETT Trial). *Am J Cardiol* 2013;111(2):273-7.
22. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15):1402-11.
23. 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(23):2414-21.
24. Xu Q, Huang K, Zhai Z, Yang Y, Wang J, Wang C. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(5):810-821.
25. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kuppat 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;28;129(4):479-86.
26. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(10):1382-92.
27. Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, Janjua M, Patel NR, Stein PD. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007;99(3):415-20.
28. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11):1431-40.
29. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(25):1018-23.
30. Yalamanchilli K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, Sarabu MR, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004;77(3):819-23.