

REVISIÓN

Tratamiento de la embolia de pulmón. Detección de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica



J.J. López-Núñez

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 17 de enero de 2020; aceptado el 26 de julio de 2020

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Embolia pulmonar;
Enfermedad tromboembólica venosa;
Anticoagulación;
Trombólisis;
Trombectomía;
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica;
Enfermedad tromboembólica crónica

KEYWORDS

Pulmonary embolism;
Venous thromboembolism;
Anticoagulation;

Resumen La correcta estratificación del riesgo de la embolia pulmonar (EP) es esencial para la toma de decisiones, en cuanto al tratamiento y para definir el lugar de ingreso del paciente. En la EP de riesgo alto se requiere un restablecimiento urgente de la circulación pulmonar e ingreso en una unidad de críticos. El tratamiento de reperusión de elección es la trombólisis sistémica, aunque en determinadas situaciones, sobre todo cuando existe contraindicación para esta, valoraremos realizar una embolectomía quirúrgica o alguna de las terapias guiadas por catéter. En el resto de EP, el tratamiento de elección será la anticoagulación. En la actualidad, los anticoagulantes orales de acción directa han pasado a ser el tratamiento de elección para el tratamiento de la EP, por su mejor perfil de seguridad, aunque las heparinas de bajo peso molecular seguidas de los antivitaminas K siguen siendo el tratamiento más utilizado, por el hecho de estar financiados por el sistema público. En los casos de EP con parada cardiorrespiratoria o shock cardiogénico, siempre que esté disponible en nuestro centro, deberemos considerar la indicación de la *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). La reciente creación de los equipos de respuesta multidisciplinar (*PERT team*) han supuesto una mejoría en la atención de los pacientes con EP de riesgo intermedio-alto y alto. Durante el seguimiento de los pacientes con EP, es imprescindible realizar un correcto cribado de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, para poder realizar un correcto abordaje diagnóstico y, en el caso que lo precisase, terapéutico.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Pulmonary embolism treatment. Detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Abstract The correct stratification of pulmonary embolism risk (PE) is essential for decision-making, regarding treatment and defining the patient's place of admission. In high-risk PE,

Correo electrónico: jjlopez.germanstrias@gencat.cat

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.006>

0014-2565/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Thrombolysis;
Thrombectomy;
Chronic
thromboembolic
pulmonary
hypertension

urgent re-establishment of pulmonary circulation and admission to a critical unit is required. The reperfusion treatment of choice is systemic thrombolysis, although in certain situations, especially when there is a contraindication for it, we will evaluate a surgical embolectomy or one of the catheter-guided therapies. In the rest of PE, the treatment of choice will be anticoagulation. Currently, direct oral anticoagulants have become the treatment of choice for the treatment of PE, due to their better safety profile. However, low molecular weight heparins and subsequently antivitamins K, remain the most used treatment, because they are funded by the public system. In cases of PE with cardiorespiratory arrest and / or cardiogenic shock, whenever available at our center, we must consider the indication of extracorporeal membrane oxygenation. The recent creation of PE response teams (PERT team), have meant an improvement in the care of patients with intermediate-high and high risk PE. During the follow-up of patients with PE, it is essential to perform a correct screening of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, in order to perform a correct diagnostic and therapeutic approach.
© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Tratamiento de la embolia de pulmón

Estratificación del riesgo de la embolia pulmonar

La presentación de la EP es muy heterogénea, por lo que es imprescindible identificar de manera precoz a los pacientes con alto riesgo de deterioro clínico y hemodinámico. Ver algoritmo de estratificación del riesgo en la [figura 1](#). Asimismo, la tolerancia clínica y hemodinámica de la EP no dependerá únicamente de la extensión de la misma, sino que también dependerá de la reserva cardiopulmonar del paciente, siendo la disfunción del ventrículo derecho (VD) el factor pronóstico más importante¹.

EP de alto riesgo

Se considerarán pacientes de alto riesgo aquellos que se presentan con inestabilidad hemodinámica. Esta se define por hipotensión arterial con presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o descenso de 40 mmHg durante al menos 15 min y que no es causada por una arritmia de nueva aparición, hipovolemia o sepsis, o necesidad de fármacos vasoactivos para mantener PAS \geq 90 mmHg acompañado de signos de hipoperfusión. Así mismo, se considerarán de alto riesgo aquellos pacientes que debuten en forma de parada cardiorrespiratoria (aunque sea recuperada)¹⁻³.

Este subgrupo de pacientes presenta una elevada probabilidad de deterioro clínico y muerte, con una mortalidad superior al 15%, por lo que se beneficiará de las llamadas terapias de reperusión, siendo la de elección la trombólisis sistémica, a menos que exista una contraindicación absoluta para ello. En este último caso, deberemos valorar alternativas a esta, como son la trombólisis guiada por catéter, o si no disponemos de la técnica, la trombólisis sistémica a dosis reducidas (véase los apartados 1.3)^{1,2,4,5}.

EP de riesgo intermedio

En este grupo están incluidos todos los pacientes estables hemodinámicamente pero que tienen criterios clínicos de

gravedad o una importante comorbilidad, definido por la escala PESI o sPESI. A todos los pacientes con un PESI clase III-IV o sPESI \geq 1 se deberá realizar una determinación de troponina. En los casos que la troponina sea positiva, se deberá valorar si existe disfunción del VD mediante tomografía computarizada (TC) o ecocardiograma y, en el caso que se confirme, clasificaremos al paciente como de riesgo intermedio-alto y será tributario de ingreso en una unidad de críticos por su elevado riesgo de deterioro clínico y hemodinámico en las primeras horas de diagnóstico de la EP. Por el contrario, si la troponina es negativa, se definirá como una EP de riesgo intermedio-bajo y podrá ingresar en una planta de hospitalización convencional^{1,6}.

EP de riesgo bajo

En este grupo estarán incluidos todos los pacientes estables hemodinámicamente, sin criterios clínicos de gravedad ni comorbilidades importantes, definido por una escala PESI clase I-II o sPESI de 0. En este caso, se podrán beneficiar de un alta precoz a domicilio, ya que el riesgo de deterioro clínico y hemodinámico es muy bajo^{1,6}.

Tratamiento de la EP con estabilidad hemodinámica

La anticoagulación es el pilar del tratamiento de este grupo de pacientes^{1,6}. El tratamiento anticoagulante de la EP, y de la enfermedad tromboembólica venosa en general, se divide en 3 fases: tratamiento de la fase aguda, tratamiento a largo plazo y tratamiento extendido^{1,6}.

Tratamiento anticoagulante de la fase aguda de la embolia pulmonar aguda sintomática (primeros 7-21 días)

En esta fase, el tratamiento tiene como objetivo evitar la progresión de la trombosis y, en consecuencia, evitar sus complicaciones derivadas.

El tratamiento más extendido en esta fase es la heparina de bajo peso molecular (HBPM). En nuestro país disponemos

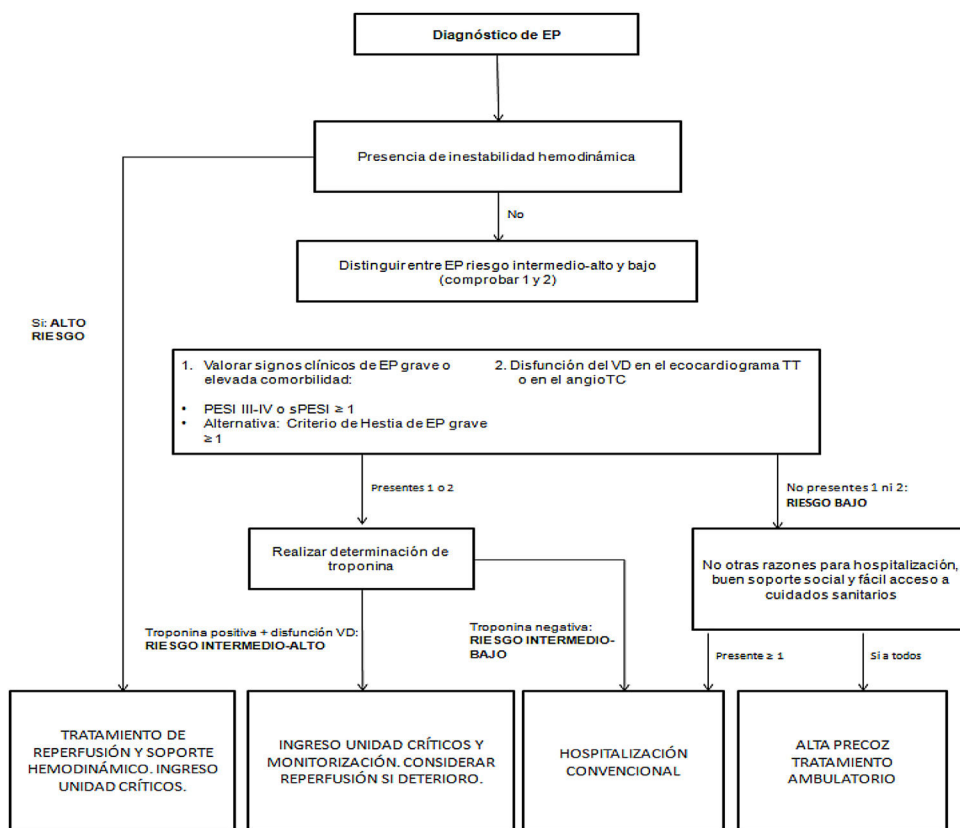


Figura 1 Algoritmo 1. Estratificación del riesgo de la embolia pulmonar.

Tabla 1 Dosificación de HBPM y fondaparinux para el tratamiento de la EP

Tipo de fármaco	Dosificación
Enoxaparina (Clexane®) o enoxaparina biosimilar	1,5 mg/kg/24 h o 1 mg/kg/12 h
Bemiparina (Hibor®)	115 UI/kg/24 h
Tinzaparina (Innohep®)	175 UI/kg/24 h
Fondaparinux (Arixtra®)	Peso < 50 kg: 5 mg/24 h Peso 50-100 kg: 7,5 mg/24 h Peso > 100 kg: 10 mg/24 h

Tomado de Konstantinides et al.¹ e Hillis et al.⁷.

de varios tipos, las más habituales de las cuales aparecen en la tabla 1. En pacientes seleccionados, una alternativa a la HBPM es la heparina no fraccionada^{1,6,7}.

En los pacientes con antecedentes o sospecha clínica de trombocitopenia inducida por heparina (TIH), el tratamiento de elección será el fondaparinux SC (Arixtra®, Aspen Pharma.) (véase la dosificación en tabla 1). El fondaparinux es un heparinoide, con una tasa de recurrencias y hemorragias muy similar a la de la HBPM. Debemos sospechar una TIH ante una trombocitopenia de nueva aparición, durante los primeros 7-10 días después de haber iniciado el tratamiento con HBPM. En estos casos, deberá confirmarse el diagnóstico mediante la solicitud de los anticuerpos antiplaquetares^{1,6,7}.

Desde hace unos años, disponemos de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como alternativa a la

HBPM, aunque en la actualidad no están financiados por el sistema público de salud. Estos han demostrado ser al menos tan eficaces y seguros, en cuanto al riesgo de hemorragia⁶⁻¹⁰, respecto a la HBPM. Existen 2ACOD aprobados para la fase aguda, los cuales son rivaroxabán (Xarelto®, Bayer) 15 mg/12 h durante 21 días y, posteriormente, 20 mg/día, y apixabán (Eliquis®, Bristol-Myers Squibb y Pfizer) 10 mg/12 h durante 7 días y, posteriormente, 5 mg/12 h^{1,6-10}.

Tratamiento anticoagulante a largo plazo (después de los primeros 7-21 días) y extendido (a partir 3 meses) de la embolia pulmonar aguda

El objetivo de la anticoagulación en la fase a largo plazo es la disolución del trombo formado, la cual se realiza mediante el sistema de lisis fisiológica, y el de la fase extendida la prevención de las recurrencias.

En esta fase del tratamiento de la EP, a partir de los 7-10 días del tratamiento con HBPM, 7 días con apixabán o 21 días con rivaroxabán, preferiblemente se indicarán anticoagulantes por vía oral por su comodidad. Como excepción, la mayoría de los casos de EP asociada a cáncer se tratarán con HBPM^{1,6-10}.

Respecto a la anticoagulación oral, en la actualidad los fármacos más utilizados en nuestro país son los anti-trombocitos K (AVK), concretamente acenocumarol (Sintrom®, Merus Labs Luxco), porque la prescripción de ACOD está limitada por no estar financiados por el Sistema Nacional de Salud, pese a que las últimas guías de práctica clínica los recomiendan como tratamiento de elección de la EP¹. Esta recomendación está basada en ensayos clínicos y

Tabla 2 Dosificación de los ACOD aprobados para el tratamiento de la EP

Tipo de ACOD	Dosificación
Dabigatrán (Pradaxa®)	No indicado en la fase aguda, iniciar después de 5 días de HBPM: 150 mg/12 h: dosis estándar 110 mg/12 h: reducción de dosis Recomendado: si edad > 80 años o toma concomitante de verapamilo Considerar: si edad 75-80 años, FG 30-50 ml/min/1,73 m ² , pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, o tras situaciones con alto riesgo hemorragia Contraindicado: FG < 30 ml/min/1,73 m ²
Rivaroxabán (Xarelto®)	Indicado en la fase aguda: 15 mg/12 h durante 21 días y posteriormente disminuir a 20 mg/24 h por vía oral 20 mg/24 h: dosis estándar Contraindicado: si FG < 15 ml/min/1,73 m ² o diálisis
Apixabán (Eliquis®)	Indicado en la fase aguda: 10 mg/12 h durante 7 días y posteriormente disminuir a 5 mg/12 h por vía oral 5 mg/12 h: dosis estándar No se recomienda: FG < 15 ml/min/1,73 m ² o diálisis
Edoxabán (Lixiana®)	No indicado en la fase aguda, iniciar después de 5 días de HBPM: 60 mg/24 h: dosis estándar 30 mg/24 h: si FG < 50 ml/min/1,73 m ² , peso ≤ 60 kg o inhibidores de la P-gp (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol) No se recomienda: FG < 15 ml/min/1,73 m ² o diálisis

estudios clínicos en vida real, los cuales han demostrado que son al menos tan eficaces y claramente más seguros que AVK⁶⁻¹². Estos datos se replican también en los pacientes de alto riesgo hemorrágico, como es el caso de los pacientes frágiles¹³. Para los pacientes con cáncer, véase el siguiente apartado. Los AVK requieren de los controles pertinentes en el centro médico de referencia, con el objetivo de alcanzar un INR entre 2 y 3^{1,6,7}.

Respecto a los ACOD, para esta fase están aprobados los 4 ACOD disponibles en nuestro país (tabla 2)^{1,6,11}. En el caso de dabigatrán, disponemos de un antídoto específico llamado idarucizumab (Praxbind®, Boehringer Ingelheim)¹⁴.

Tratamiento de la EP asociada a cáncer

En la actualidad, el tratamiento estándar de la EP asociada a cáncer sigue siendo la HBPM (tabla 1). No obstante, en algunas situaciones clínicas podremos decantarnos por la anticoagulación oral, preferiblemente con ACOD, por su mejor perfil de seguridad respecto a AVK. Algunos estudios publicados han mostrado que debemos tener especial precaución con el uso de edoxabán y rivaroxabán en los pacientes con las neoplasias localizadas en el tracto digestivo superior, porque se han asociado a mayor tasa de hemorragias que la HBPM^{15,16}. Recientemente, se ha publicado un artículo que evidencia la no inferioridad de apixabán respecto HBPM, sin un aumento de las hemorragias¹⁷. Asimismo, en los pacientes con tratamiento oncoespecífico activo, previo al inicio del tratamiento con ACOD deberemos comprobar si existen potenciales interacciones^{1,18}.

Tratamiento de la EP de alto riesgo o con inestabilidad hemodinámica

En estos casos, dada la gravedad del cuadro clínico, el cual se asocia a tasas de mortalidad de alrededor de un 15% sin tratamiento, la anticoagulación aislada será insuficiente y será necesario aplicar un tratamiento de reperfusión, con el fin de restablecer de manera rápida el flujo de la circulación pulmonar. En algunos casos seleccionados de EP de riesgo intermedio-alto, también se podrá valorar la terapia de reperfusión^{1,6}. Además, deberán ingresar en una unidad de críticos para monitorización y vigilancia intensiva. Los tratamientos de recanalización de que disponemos son la trombólisis sistémica, las terapias guiadas por catéter (TGC) y la embolectomía quirúrgica^{1,6}.

Trombólisis sistémica

La trombólisis sistémica se administra por vía intravenosa, produciendo la disolución de los coágulos intravasculares, mediante el paso de plasminógeno a plasmina. El principal efecto adverso de este grupo de fármacos es el aumento del riesgo de hemorragia, con una tasa acumulada de hemorragia mayor del 13% y de hemorragias mortales o intracraneales del 1,8% según los datos de los ensayos clínicos publicados^{19,20}. Se han descrito varios factores de riesgo asociados a un aumento del riesgo de hemorragia tras la administración de trombólisis, como edad > 70 años, Índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² y presión arterial diastólica elevada^{21,22}. Todo ello hace que sea necesaria una correcta individualización del riesgo/beneficio antes de indicar dicho tratamiento. En la tabla 3 se describen los diferentes tipos de trombolíticos aprobados para el tratamiento de la EP y los respectivos regímenes de administración. Existen estudios que demuestran una tasa de hemorragia grave

Tabla 3 Regímenes trombolíticos aprobados para el tratamiento de la EP

Fármaco	Régimen administración
Estreptoquinasa	Régimen estándar: dosis de carga de 250.000 UI en 30 min, seguido de 100.000 UI/h en 12-24 h Régimen acelerado: 1.500.000 UI en 2 h
Uroquinasa	Régimen estándar: dosis de carga de 4.400 UI/kg en 10 min, seguido de 4.400 UI/kg/h en 24 h Régimen acelerado: 3.000.000 UI en 2 h
Alteplasa o rTPA	Régimen estándar: 100 mg en 2 h (de elección) Régimen acelerado: 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima 50 mg)

Tomado de Konstantinides et al.¹

Tabla 4 Contraindicaciones absolutas y relativas para la trombólisis sistémica

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Neoplasia del sistema nervioso central	Hipertensión arterial no controlada (PAS > 180 mmHg)
Hemorragia intracraneal o ictus isquémico de etiología indeterminada	Gestación o 1.ª semana posparto
Ictus isquémico en los 6 meses previos	Cirugía o procedimiento invasivo reciente en lugares no compresibles
Hemorragia activa	Accidente isquémico transitorio diagnosticado en los 6 meses previos
Diátesis hemorrágica	Anticoagulación oral
Traumatismo grave, cirugía o lesión cerebral en las 3 semanas anteriores	Reanimación cardiopulmonar
	Hepatopatía en fase avanzada
	Endocarditis infecciosa
	Úlcera péptica activa

Tomado de Konstantinides et al.¹.

superior en los pacientes tratados con tenecteplasa respecto a la forma recombinante del activador tisular del plasminógeno (rTPA)²³. Actualmente, el fármaco más utilizado es la alteplasa o rTPA y el régimen aconsejado en las últimas guías europeas es el de 100 mg de rTPA en 2 h¹.

De manera general, se recomienda el uso de la trombólisis en la EP de alto riesgo, si no hay contraindicación para su administración¹. En la [tabla 4](#) se especifican las contraindicaciones absolutas y relativas para la trombólisis sistémica.

En pacientes seleccionados, con alto riesgo hemorrágico, la trombólisis sistémica reducida con 50 mg de rTPA por

vía intravenosa ha demostrado ser tan eficaz como la dosis estándar (100 mg), pero con un menor riesgo de sangrado⁵.

Terapias guiadas por catéter

Las TGC constituyen un nuevo abanico de posibilidades para el tratamiento de los pacientes con EP aguda sintomática. Estas están compuestas por una amplia variedad de técnicas, que tienen como objetivo el restablecimiento del flujo vascular mediante un catéter que fragmenta o aspira el trombo. Las TGC actúan sobre el trombo mediante un procedimiento mecánico, un trombolítico local administrado a nivel de las arterias pulmonares, fragmentación por ultrasonidos o mediante la combinación de algunas de las técnicas anteriores. Existen varias publicaciones que valoran favorablemente la efectividad y seguridad de las TGC en los pacientes con EP; sin embargo, se necesitan más estudios para disponer de mayor evidencia científica. En la actualidad, las guías de práctica clínica aconsejan valorar el tratamiento mediante las TGC en aquellos pacientes con EP aguda asociada a hipotensión arterial que además presenten contraindicación para la trombólisis sistémica, un alto riesgo hemorrágico, que previamente haya fallado la trombólisis sistémica o que estando en situación de shock cardiogénico se necesite una repermeabilización emergente de la circulación pulmonar (la trombólisis sistémica necesita unas horas para su inicio de efecto). En los casos en que se indique porque exista una hemorragia activa que contraindique la trombólisis sistémica, se aconseja optar por la trombectomía mecánica sin trombolítico local. Las guías remarcan que estas técnicas se deberían de realizar en centros con experiencia previa^{1,6,23,24}.

Embolectomía quirúrgica

En los últimos años, la embolectomía quirúrgica ha perdido protagonismo por la irrupción de las TGC y su implementación progresiva en los centros hospitalarios. En la literatura existe una mayor evidencia del beneficio clínico de la embolectomía quirúrgica respecto de la TGC²⁵, aunque la necesidad de la disponibilidad de un cirujano cardíaco con experiencia ha hecho que en la actualidad en numerosos centros se haya sustituido por las TGC^{1,6}.

Oxigenación por membrana extracorpórea/Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

Las guías actuales recomiendan valorar el uso temporal de la ECMO, principalmente con oxigenación de membrana extracorpórea veno-arterial, en aquellos pacientes con EP de alto riesgo y parada cardiorrespiratoria o shock cardiogénico¹. Es necesario tener en cuenta que la ECMO, incluso cuando se utiliza en períodos cortos, está asociada a una importante tasa de complicaciones, sobre todo hemorrágicas, que en gran medida dependerá del tipo de paciente y de la experiencia del centro. En la actualidad, es controvertido el uso de la ECMO únicamente acompañada del tratamiento anticoagulante, por lo que siempre deberá considerarse tratamientos adicionales como la embolectomía quirúrgica o la trombectomía percutánea^{1,23,24}.

Valoración de la respuesta del tratamiento de reperfusión

Después de la administración de la trombólisis sistémica, embolectomía quirúrgica o de las TGC, es imprescindible la evaluación de la respuesta al tratamiento. Dicha evaluación se realiza mediante la valoración del estado hemodinámico del paciente, a través de las cifras de PAS y frecuencia cardíaca. En los casos en que el paciente persista con inestabilidad hemodinámica, definida por hipotensión persistente (sucede alrededor de un 8% de los casos), se deberá valorar una nueva terapia de reperfusión de rescate: retrombólisis sistémica, trombolectomía percutánea o embolectomía quirúrgica^{1,6,23,24}. En este sentido, en este subgrupo de pacientes, un estudio evaluó la retrombólisis sistémica vs. embolectomía quirúrgica, siendo claramente favorable a esta última, aunque en el momento que se publicó este estudio no se disponía de las TGC actuales²⁵. Por tanto, parece razonable aconsejar que en los casos de una primera trombólisis fallida, se indique la trombolectomía percutánea o una embolectomía quirúrgica, excepto en los centros en que no se disponga de alguna de estas técnicas, en los que será necesario repetir la trombólisis sistémica, aunque teniendo esta una baja tasa de éxito^{1,6,25}. Posteriormente a la administración de la trombólisis sistémica o de las TGC, se deberá iniciar la anticoagulación y el paciente deberá estar hospitalizado en una unidad de críticos para estricta monitorización^{1,6}.

Filtros de vena cava inferior

En un paciente con EP, deberemos considerar un filtro de vena cava (FVC) inferior en los casos en que exista una contraindicación para la anticoagulación, como es la existencia de una hemorragia activa, o que este deba suspenderse (p. ej., por la necesidad de cirugía). Asimismo, también se podría considerar en casos seleccionados en los que se produzca una re-EP bajo tratamiento anticoagulante correcto (véase el apartado siguiente.)^{1,6}.

Tratamiento de la progresión o recurrencia de la EP durante el tratamiento anticoagulante

En algunos casos, durante el tratamiento anticoagulante de la EP, se puede producir una progresión de los defectos de repleción o una recurrencia de la misma. En esta situación, en los casos que el paciente esté con un AVK se aconseja cambiar a HBPM y en los casos que ya esté con HBPM a las dosis óptimas, se aconseja aumentar la dosis de la misma un 20-30%. La implantación de un FVC constituye una alternativa a las estrategias anteriores^{1,6}.

Grupos de respuesta multidisciplinar para la atención de pacientes con EP aguda sintomática

Los equipos de respuesta multidisciplinar para la atención de pacientes con EP aguda sintomática (*pulmonary embolism team response* o *PERT team* en inglés) nacieron hace unos años en Estados Unidos, con el objetivo de ofrecer una atención multidisciplinar a los pacientes con EP de alto riesgo y algunos pacientes seleccionados de riesgo intermedio. Estos

equipos se activan ante un diagnóstico de EP de las características comentadas y se valora el paciente en tiempo real, con el objetivo de individualizar la toma de decisiones, sobre todo respecto al tratamiento agudo de la EP^{1,26}.

Duración de la anticoagulación

La duración del tratamiento anticoagulante dependerá, sobre todo, de la etiología de la EP. En este sentido, la EP puede ser no provocada, cuando no se identifica ningún factor de riesgo, o provocada, cuando sí que existe alguno. Dentro de la provocada, será muy importante analizar de manera individualizada la causa que se ha identificado, debido a que, dependiendo de la intensidad del factor predisponente, este marcará el riesgo de recurrencia al finalizar la anticoagulación. Paralelamente al riesgo de recurrencia, será imprescindible valorar periódicamente el riesgo hemorrágico y será este balance de riesgo/beneficio el que nos hará determinar la duración de la anticoagulación^{1,6,22-28}.

De esta manera, en una EP provocada por un factor de riesgo intenso no persistente, mantendremos la anticoagulación 3-6 meses, si la evolución es la correcta. Mientras que en una EP no provocada, EP provocada por un factor de riesgo menor persistente o EP recurrente, valoraremos la anticoagulación extendida, siempre dependiendo del riesgo de sangrado^{1,6,28}. En la EP asociada a cáncer, la anticoagulación habrá que mantenerla al menos 6 meses, y posteriormente valorar la duración dependiendo de las características del paciente, el tipo de cáncer y los factores relacionados con este, así como el riesgo de hemorragia^{1,6,29}.

Detección de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

En las últimas guías, se aconseja no solo valorar la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), sino todo el espectro de secuelas después de una EP, que se conoce como enfermedad tromboembólica crónica (ETC)¹. Un porcentaje variable de los pacientes (20-75% dependiendo del estudio) refieren persistencia de la disnea o limitación física al esfuerzo, aunque finalmente los pacientes con HPTEC confirmada son solo alrededor de un 3% del total^{1,30,31}.

Diversos factores basales del paciente se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar una ETC, como son la edad avanzada, la enfermedad cardiorrespiratoria previa, un IMC elevado, tabaquismo, presión arterial pulmonar sistólica elevada, disfunción del VD al diagnóstico y defectos de repleción pulmonares residuales³². Asimismo, existen diversos factores de riesgo de desarrollar una HPTEC que son inherentes al evento tromboembólico (véase la [tabla 5](#))^{1,32}.

Ver Estrategia diagnóstica de la ETC en la [figura 2](#). Después de mantener el tratamiento anticoagulante durante 3-6 meses, en la mayor parte de los casos se producirá la recanalización de los defectos de repleción en la circulación pulmonar. En los casos en que persista alguno/s de estos defecto/s, este hecho no siempre tendrá trascendencia clínica, sin existir, además, una relación directa entre el número y la extensión de los defectos residuales y los síntomas³³. No obstante, en los pacientes con disnea o limitación física funcional, se debe solicitar un ecocardiograma

Tabla 5 Factores de riesgo predisponentes de HPTEC

Factores relacionados con la EP aguda (en el momento del diagnóstico de la EP)	Enfermedades crónicas concomitantes y factores predisponentes de HPTEC (desde el momento del diagnóstico de la EP hasta los 3-6 meses de seguimiento)
Episodios previos de EP o TVP	Shunts ventrículo-auriculares
Elevada carga trombótica en el angio-TC	Infección crónica de catéteres o marcapasos
Signos ecocardiográficos de HP o disfunción VD	Esplenectomía
Angio-TC con hallazgos indicativos de HPTEC previa	Trombofilia (especialmente síndrome antifosfolípido y factor VIII elevado) No ser del grupo sanguíneo 0 Hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo Cáncer Síndromes mieloproliferativos Enfermedad inflamatoria intestinal Osteomielitis crónica

Tomado de Konstantinides et al.¹

transtorácico (ETT) para valorar la probabilidad de hipertensión pulmonar (HP). Si la probabilidad de HP es alta, se realizará una gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q), y si se objetivan defectos de repleción residuales, se deberá realizar un estudio hemodinámico para confirmar el diagnóstico de HPTEC. En los pacientes con probabilidad intermedia de HP, se solicitará un NT-proBNP y una ergoespirometría de esfuerzo que, conjuntamente a si el paciente presenta factores de riesgo para HPTEC (véase la tabla 4), nos harán valorar si es tributario de realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión^{1,31}.

En otros casos, puede existir la sospecha clínica de HPTEC pero el ETT en reposo no evidencia HP. En esta situación, se realizará una gammagrafía pulmonar V/Q como prueba de cribado, por su elevado valor predictivo negativo. Si la gammagrafía V/Q evidencia defectos de perfusión, se debe valorar si existe HP de esfuerzo, mediante ETT de esfuerzo, estudio hemodinámico de esfuerzo o ergoespirometría. En los pacientes con HP de esfuerzo, se realizará el estudio hemodinámico para establecer el diagnóstico de HPTEC. Asimismo, en el caso de que no se evidencie HP de esfuerzo, se establecerá el diagnóstico de ETC sin HP. En ambos casos, se debe valorar la remisión del paciente al centro de referencia en HPTEC/HP^{1,34}.

El diagnóstico confirmatorio de HPTEC requiere de una presión arteria pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg junto a una presión de enclavamiento pulmonar ≥ 15 mmHg, documentado mediante cateterismo del corazón derecho, en un paciente con defectos de perfusión en la gammagrafía

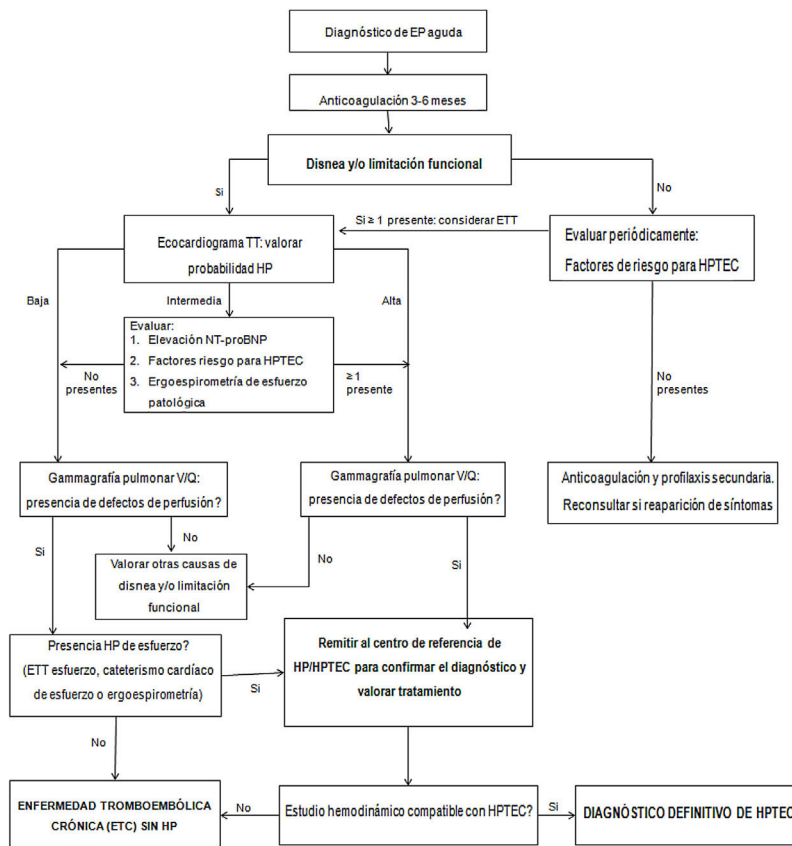


Figura 2 Algoritmo 2. Estrategia diagnóstica de la enfermedad tromboembólica crónica.

pulmonar. En los pacientes que presenten un estudio hemodinámico normal, será imprescindible descartar otras causas de la limitación funcional para establecer el diagnóstico de ETC. En los pacientes con diagnóstico definitivo de HPTEC, se mantendrá la anticoagulación y deberán ser remitidos al centro de referencia de HPTEC^{1,6,34}.

Pese a todo ello, diversos estudios de cohortes han evidenciado que después de una EP la causa más habitual de disnea o limitación física al esfuerzo es el descondicionamiento físico, sobre todo en pacientes con IMC elevado y enfermedad cardiorrespiratoria previa^{1,29}. Un aspecto a tener en cuenta es que el hecho de indicar terapias de reperusión en el momento del diagnóstico no disminuye el riesgo de HPTEC³⁵.

Conflicto de intereses

El Dr. J.J. López-Núñez ha recibido honorarios por conferencias por parte de BMS, Rovi y Boehringer, así como el pago de gastos de congresos por parte de Bayer y Sanofi.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Protocolos de manejo de la enfermedad tromboembólica venosa. Actualización 2020», que cuenta con la colaboración de Laboratorios Rovi para la impresión y difusión del suplemento.

Bibliografía

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;00:1–61.
- Wood KE. Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877–905.
- Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, et al. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10:751–9.
- Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: The pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48:23–33.
- Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, Liu FF, Yang YH, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;133:357–63.
- Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315–52.
- Hillis C, Crowther MA. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2015;113:1193–202.
- Investigators EINSTEIN 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;363:2499–510.
- Bleker SM, Cohen AT, Büller HR, Agnelli G, Gallus AS, Raskob GE, et al. Clinical presentation and course of bleeding events in patients with venous thromboembolism, treated with apixaban or enoxaparin and warfarin Results from the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*. 2016;116:1159–64.
- Investigators Hokusai-VTE Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–15.
- Black SA, Cohen AT. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: Moving towards a personalised approach. *Thromb Haemost*. 2015;114:660–9.
- López-Núñez JJ, Pérez-Andrés R, di Micco P, Schellong S, Gómez-Cuervo C, Sahuquillo JC, et al., and the RIETE Investigators. Direct oral anticoagulants or standard anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. *TH Open*. 2019;3:e67–76.
- Trujillo-Santos J, Beroiz P, Moustafa F, Alonso A, Morejon E, López-Reyes R, et al., RIETE Investigators. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020;193:160–5.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—Full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–41.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, di Nisio M, Garcia D, Hokusai VTE, Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615–24.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36:2017–23.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al., Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599–607.
- Posch F, Königsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136:582–9.
- The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation*. 1973;47(2 Suppl):I11–108.
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2 alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism plasminogen activator Italian multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:520–6.
- Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J*. 1997;134:69–72.
- Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997;111:1241–5.
- Tapson VF, Jimenez D. Catheter-based approaches for the treatment of acute pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:73–83.
- Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional treatment of pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:1–9.
- Meneveau N, Sérode 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.
- Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47:31–40.
- Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous

- thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2:788–96.
28. López-Núñez JJ, Sigüenza P. Predicting risk indices of recurrence in the unprovoked venous thromboembolic disease. *Med Clin (Barc).* 2020;S0025-7753:30290–6.
 29. Mahé I, Chidiac J, Bertolotti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al. The clinical course of venous thromboembolism may differ according to cancer site. *Am J Med.* 2017;130:337–47.
 30. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130:172–5.
 31. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: A new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28:221–6.
 32. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124:1973–81.
 33. Ma KA, Kahn SR, Akaberi A, Dennie C, Rush C, Granton JT, et al., ELOPE Study group. Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: Results of the ELOPE Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2: 670–7.
 34. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37: 67–119.
 35. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69: 1536–44.